

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Zielgerichtete Volumentherapie gesteuert mittels Schlagvolumen und
Schlagvolumenvariation bei chirurgischen Hochrisikoeingriffen:
Eine prospektive randomisierte Multicenter- Pilot- Studie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Eva Ott
2013

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Zielgerichtete Volumentherapie gesteuert mittels Schlagvolumen und
Schlagvolumenvariation bei chirurgischen Hochrisikoeingriffen:
Eine prospektive randomisierte Multicenter- Pilot- Studie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Eva Ott
2013

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Christoph Wiesenack
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Pompiliu Piso
Tag der mündlichen Prüfung: 18.4.2013

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
Einleitung.....	6
Die Folgen der Hypo- und Hypervolämie	6
Die Einschätzung des Volumenstatus eines Patienten	7
Identifikation von Patienten, die von einer Volumensubstitution profitieren: Der Frank-Starling- Mechanismus.....	7
Vorlastparameter und deren Bedeutung zur Vorhersage der hämodynamischen Antwort auf Volumengabe	8
Konzepte des Flüssigkeits- und Volumenersatzes	11
Zielsetzung.....	14
Material und Methoden.....	16
Versuchsprotokoll und Studienaufbau.....	16
Methodische Grundlagen.....	24
Statistik.....	26
Ergebnisse	27
Komplikationen	56
Ergebnisse, die einen positiven Trend für die Interventionsgruppe zeigten	65
Diskussion.....	67
Zusammenfassung der Zielsetzung und der wichtigsten Ergebnisse.....	67
Klinischer Stellenwert und möglicher Benefit hinsichtlich einer Outcome- Verbesserung der zielgerichteten Volumentherapie in der Hochrisikochirurgie	67
Die aktuelle Studienlage.....	70
Sinnvoll für das Setting der zielgerichteten Volumentherapie. Das FloTrac/Vigileo-System im Vergleich mit anderen Systemen: PiCCO, Ösophagusdoppler	74
Zusammenfassung.....	76
Anhang.....	77
Studienprotokolle.....	77
Literaturverzeichnis.....	90
Abkürzungsverzeichnis.....	95
Abbildungsverzeichnis.....	96

Tabellenverzeichnis	97
Danksagung	99

Einleitung

Anästhesisten werden immer wieder mit der Aufgabe konfrontiert, einen optimalen Volumenstatus eines Patienten herzustellen oder aufrechtzuerhalten, um eine hämodynamische Stabilität mit einer optimalen Gewebeoxygenierung zu erreichen. So stehen sie in ihrem klinischen Alltag häufig vor der Frage, ob der jeweilige Patient von einer Volumengabe profitieren wird, oder nicht. Gerade bei Patienten die sich einem chirurgischen Hochrisikoeingriff unterziehen, stellt die Flüssigkeits- und Volumentherapie eine große Herausforderung dar[1]. Sowohl eine Hypo- als auch die Hypervolämie ist für die Patienten ein hohes Risiko, denn beide können die Organfunktion beeinträchtigen und so das postoperative Outcome negativ beeinflussen [2].

Die Folgen der Hypo- und Hypervolämie

Die Hypovolämie kann gerade in der perioperativen Phase bei chirurgischen Hochrisikoeingriffen zu Kreislaufinstabilität mit Bedarfstachykardie und Hypotonie führen. So kommt es bei einer unbehandelten Hypovolämie aufgrund von Minderperfusion mit konsekutiver Gewebhypoxie häufig zu Organdysfunktionen. Die Nieren- und die Darmperfusion sind von den Folgen der Hypovolämie besonders betroffen. Die postoperative gastrointestinale Dysfunktion ist eine der häufigsten Komplikationen nach chirurgischen Hochrisikoeingriffen, die nicht selten durch eine Splanchnikusminderperfusion aufgrund von Hypovolämie und kardialer Dysfunktion entsteht[3]. Im Verlauf kann es zu einer Translokation von Darmbakterien mit nachfolgender Endotoxinämie kommen. Auch ein prärenales Nierenversagen mit seinen negativen Auswirkungen kann durch eine Hypovolämie begünstigt werden [4].

Die Hypervolämie kann negative Auswirkungen auf die Lungenfunktion, die kardiale oder die gastrointestinale Funktion haben und so zu postoperativen Komplikationen und einer verzögerten Genese beitragen[5]. Auch wird neueren Studien zufolge eine Überinfusion als relevanter Schädigungsmechanismus der endothelialen Glykokalyx angesehen. Eine intakte Glykokalyx stellt gemeinsam mit dem Endothel eine wichtige vaskuläre Barriere dar[6]. Eine Schädigung dieser fragilen Oberfläche, bestehend aus Glykoproteinen und Proteoglykanen, spielt eine große Rolle bei der Entstehung von Flüssigkeitsverschiebungen und der Ausbildung von Ödemen. Als schädigende Substanzen konnten Tumornekrosefaktor- α (TNF-

α), oxidierte Lipoproteine, andere Entzündungsmediatoren und eine Hyperglykämie ausgemacht werden. Im Verlauf einer Hypervolämie kann es zu einem Integritätsverlust der Glykokalyx kommen. Es konnte nachgewiesen werden, dass das während einer Hypervolämie freigesetzte Hormon, atriales natriuretisches Peptid (ANP), einen Beitrag zur Destruktion der Glykokalyx leistet [7].

Derzeit existiert keine genaue Definition der Normovolämie. Deswegen ist es schwierig zu bestimmen, wie viel Volumen benötigt wird, um ein optimales Outcome zu erzielen [5].

Die Einschätzung des Volumenstatus eines Patienten

Klinische Untersuchungsparameter

Es hat sich gezeigt, dass klinische Zeichen wie Tachykardie, Hypotonie, Diurese oder der Hautturgor keine verlässlichen Parameter darstellen, um den Volumenstatus eines Patienten sicher zu erfassen. Diese Zeichen treten häufig erst zeitversetzt auf und können keinen sicheren Anhalt für das Ausmaß des Volumenmangels geben. Diese Parameter werden beim Hochrisikopatienten nicht selten von Medikamenten beeinflusst und können so eine Hypovolämie verschleiern. Die klinischen Zeichen einer Hypervolämie wie Blutdruckanstieg, erhöhter Hautturgor bis hin zu peripheren Ödemen sowie eine Gewichtszunahme treten häufig zeitverzögert auf und helfen in der akuten Entscheidungsphase der perioperativen Therapie nicht ausreichend weiter [2].

Identifikation von Patienten, die von einer Volumensubstitution profitieren:

Der Frank-Starling- Mechanismus

In der Diastole kommt es zunächst zu einer passiven Füllung der Ventrikel und durch die Kontraktionen der Vorhöfe zu einer weiteren aktiven Füllung. Die zunehmende Füllung bewirkt zunächst eine Vordehnung der Aktin- und Myosinfilamente gegeneinander. Dies wiederum führt zu einer erhöhten Kontraktilität. Allerdings gibt es kein klinisches Messinstrument, das diese Vordehnung der Filamente messen kann. Klinisch hat sich der Begriff der Vorlast etabliert, der das enddiastolische Volumen beschreibt, das zur Füllung der Ventrikel zur Verfügung steht. Nach dem von Frank und Starling beschriebenen Mechanismus bewirkt eine Zunahme des linksventrikulären enddiastolischen Volumens eine

Zunahme des kardialen Schlagvolumens (SV). Dies gilt solange, bis der ascendierende Teil der linear ansteigenden Kurve überschritten wird. In dem ansteigenden Teil der Kurve zeigt sich klinisch eine Volumenreagibilität, das heißt, durch Volumensubstitution kommt es zu einer Verbesserung der Hämodynamik infolge einer erhöhten Auswurfleistung. Wenn der ascendierende Teil der Kurve überschritten wird, hat eine weitere Volumengabe keinen positiven inotropen Effekt. Patienten, die sich auf diesem Teil der Frank-Starling-Kurve befinden, sind sogenannte Non-Responder. Bisher gibt es jedoch keine Möglichkeit, direkt zu messen, auf welchem Teil der Frank-Starling-Kurve sich ein Patient befindet (Abb.1) [8].

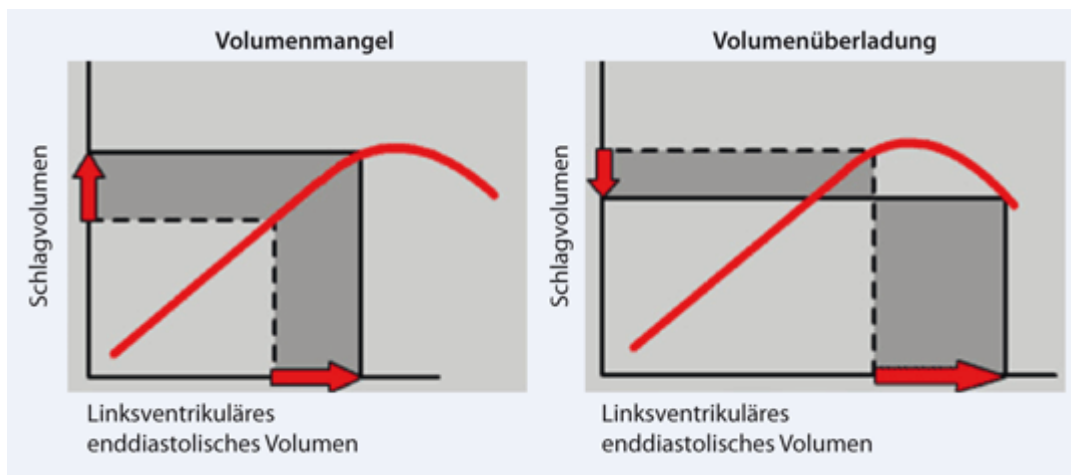


Abbildung 1: Frank-Starling-Mechanismus und intravasales Volumen[8].

Vorlastparameter und deren Bedeutung zur Vorhersage der hämodynamischen Antwort auf Volumengabe

Messung von Füllungsdrücken: der zentrale Venendruck (ZVD) und der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAOD)

Die quantitativen statischen Vorlastparameter, insbesondere die konventionellen kardialen Füllungsdrücke ZVD und PAOD, die in der klinischen Routine häufig zum Einschätzen des Volumenstatus herangezogen werden, haben nur eine unzureichende Aussagekraft hinsichtlich einer validen Vorhersage der Volumenreagibilität, wie in zahlreichen Studien gezeigt werden konnte[9-11]. Sie sind somit nur sehr bedingt zur Bestimmung des Volumenstatus geeignet. Das liegt unter anderem darin begründet, dass der Zusammenhang von kardialen Füllungsdrücken und dem intravasalen Blutvolumen von diversen Einflussfaktoren abhängig ist, wie z.B. dem Sympathikotonus, der Compliance des

Niederdrucksystems oder der Änderung des intrathorakalen Druckes während der maschinellen Beatmung [12]. Zur Quantifizierung der kardialen Vorlast sind das globale enddiastolische Volumen oder die linksventrikuläre enddiastolische Fläche den konventionellen Füllungsdrücken überlegen[13].

Dynamische Parameter zur Vorhersagekraft der Volumenreagibilität

In den letzten Jahren haben sich vermehrt qualitative dynamische Parameter wie die Pulsdruckvariation (PPV) und die Schlagvolumenvariation (SVV) als hilfreiche Parameter erwiesen, um den Volumenstatus eines Patienten richtig einschätzen zu können. Diese Parameter bieten im Gegensatz zu den statischen Volumenvorlastparametern die Möglichkeit, eine prädiktive Aussage über die Reagibilität des Patienten auf eine Volumengabe zu erhalten und so Patienten zu identifizieren, die von einer Volumengabe mit einer Steigerung des SV profitieren werden. So finden diese dynamischen Parameter immer mehr Einzug in das sog. funktionelle hämodynamische Monitoring und das Volumenmanagement bei Hochrisikopatienten[14].

Beim Einsatz des hämodynamischen Monitorings zeichnet sich in den letzten 10 Jahren ein neuer Trend ab. Es werden mehr funktionelle Parameter eingesetzt, die sich auf die Vorhersage der Vorlastreagibilität des Patienten beziehen. So wird der Einsatzbereich des hämodynamischen Monitorings erweitert. Das führt letztendlich zu einer effizienteren Patientenversorgung [15-16].

Linksventrikuläre Schlagvolumenvariation (SVV)

Die intrathorakalen Druckveränderungen während der Inspiration und Expiration haben auch einen Einfluss auf die kardiale Pumpleistung. Eine volumenkontrollierte Beatmung, die zu einer Umkehr der intrathorakalen Drücke führt (d.h. positiver Druck bei der Inspiration und negativer Druck bei der Expiration), bewirkt zyklische Veränderungen des Blutflusses in der Vena cava, der Pulmonalarterie und der Aorta. Bei steigendem transpulmonalem Druck und sinkendem intrapleuraalem Druck während der Inspiration kommt es, abhängig vom Tidalvolumen, zu einem Anstieg der linksventrikulären Vorlast, da Blut aus den Pulmonalvenen in das linke Herz verschoben wird. Aufgrund der erhöhten Vorlast kommt es,

wie in der Frank-Starling-Kurve zu sehen, zu einer Zunahme des linksventrikulären Auswurfs während der frühen Phase der Inspiration.

Bei weiterem intrathorakalen Druckanstieg in der späten Phase der Inspiration wird der cavale Blutfluss gedrosselt. Es kommt zu einer Abnahme der rechtsventrikulären Vorlast und so zu einer Reduktion des Auswurfs, zunächst im Lungenkreislauf und zyklisch auch zur Reduktion des linksventrikulären Auswurfs. Das SV und der arterielle Blutdruck sinken kurzzeitig ab (Abb.2).

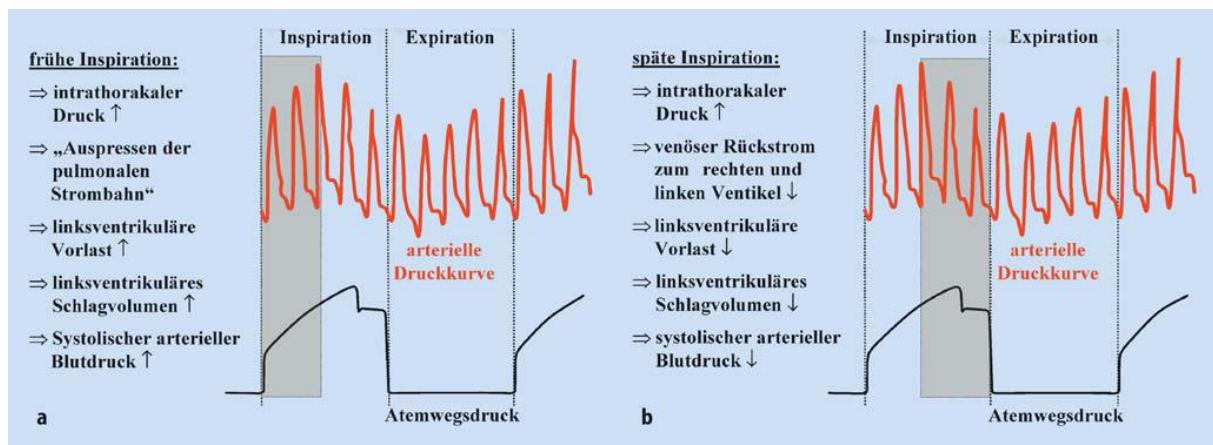


Abbildung 2: Herz-Lungen-Interaktion unter mechanischer Beatmung

a) Herz-Lungen-Interaktion unter mechanischer Beatmung während der frühen Inspiration. Dargestellt sind die aortale Druckkurve (rot) sowie der Verlauf des Atemwegsdrucks unter mechanischer Beatmung.

b) Herz-Lungen-Interaktion unter mechanischer Beatmung während späterer Inspiration. Dargestellt sind die aortale Druckkurve (rot) sowie der Verlauf des Atemwegsdrucks unter mechanischer Beatmung. [17]

Die zyklischen Veränderungen der Pumpkapazität während der mechanischen Beatmung werden auch als SVV bezeichnet und durch folgende Formel berechnet:

$$\text{SVV [\%]} = (\text{SV max} - \text{SV min}) / \text{SV mean}$$

Das Ausmaß der SVV ist abhängig vom Volumenstatus. Wie in Abbildung 3 gezeigt, ist eine geringe SVV ein deutlicher Hinweis darauf, dass man sich im flachen Abschnitt der Frank-Starling-Kurve befindet und eine weitere Volumensubstitution nicht zu einer Erhöhung des SV führt. Eine große SVV spiegelt einen steilen Abschnitt der Kurve wieder. Hier führt eine Volumengabe zu einer Erhöhung des SV. Unter Berücksichtigung der parameterimmanenten Limitationen (höhergradige Arrhythmien, Operationen am offenen Thorax oder eine

Spontanatmung) stellt die SVV einen validen Parameter zur Bestimmung der Volumenreagibilität dar[17-18].

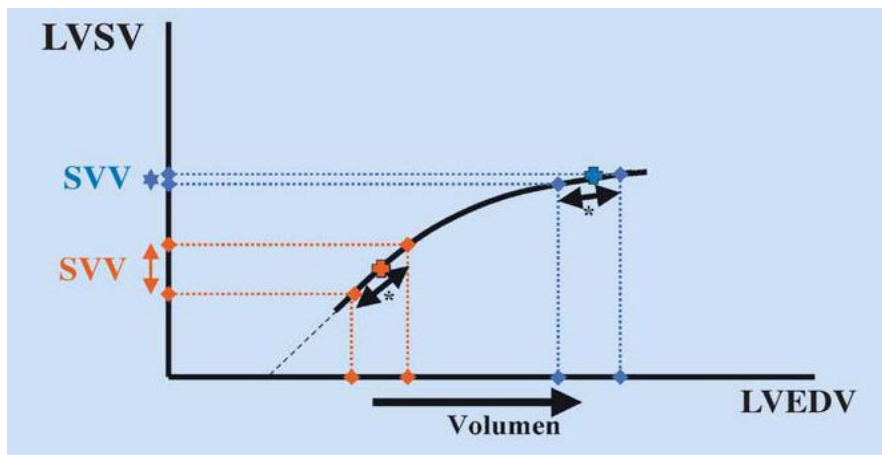


Abbildung 3: Die linksventrikuläre Schlagvolumenvariation unter mechanischer Beatmung [17]

Konzepte des Flüssigkeits- und Volumenersatzes

Lehrbuchwissen

Auch heute noch wird das Flüssigkeits- und Volumenmanagement, basierend auf klinischen Erfahrungen und verbreiteten Algorithmen, durchgeführt. Diese Konzepte entsprechen nicht einer evidenzbasierten Medizin und dem aktuellen Erkenntnisstand und sind inzwischen als obsolet einzustufen. In aktuellen Lehrbüchern sind diese veralteten Algorithmen allerdings noch zu finden. Danach wird empfohlen, den perioperativen Volumenbedarf anhand des Körpergewichts zu bestimmen. Hierbei soll der Erhaltungsbedarf, das präoperative Defizit, der Verlust in den dritten Raum durch Verdunstung und Perspiration -bedingt durch das chirurgische Trauma- sowie der Blutverlust berücksichtigt werden. So wird beispielsweise nach dem Lehrbuch „Miller’s Anesthesia“ von Roland D. Miller empfohlen, die Basalrate und das präoperative Defizit nach der „4-2-1-Regel“ zu berechnen. Das entspricht bei einem normalgewichtigen, 80-kg-schweren-Erwachsenen einem basalen Bedarf von 120 ml/h und nach einer 10-stündigen-Nüchternperiode einem präoperativen Defizit von 1200 ml. Ein anderes Lehrbuch empfiehlt hingegen das Flüssigkeitsdefizit zu Narkosebeginn durch 500 ml Infusion (z.B. Ringerlösung) auszugleichen[19].

Konzepte zur Ermittlung der optimale Menge

Derzeit existieren zur perioperativen Flüssigkeitstherapie kaum evidenzbasierte Konzepte. In den letzten Jahren sind immer wieder Studien erschienen, die ein „restriktives“ Flüssigkeitsregime mit einem „liberalen“ Ansatz verglichen haben. Jedoch bleibt anzumerken, dass keine klaren Definitionen der Begriffe zu finden sind. Was in der einen Studie noch als eher „liberal“ eingestuft wird, wird in der nächsten Studie schon eher als „restriktiv“ gewertet und umgekehrt. Bei der genauen Betrachtung der Studien ist es aufgrund der unklar definierten Begriffe schwierig, sowohl Vergleiche der Studien miteinander als auch ein Datenpooling anzustellen [20-24]. Eine Zusammenfassung der Studien zeigt, dass die einzelnen Begriffe irreführend sind und insgesamt Unterschiede im Hinblick auf die Definition, die Methoden und die Ergebnisse bestehen. Des Weiteren handelt es sich auch bei diesem Ansatz um eine starre Volumen- und Flüssigkeitstherapie, die den individuellen Bedarf nicht berücksichtigt [5]. Die Studien zur restriktiven Volumentherapie haben allesamt sehr unterschiedliche Strategien verwendet, um die Gesamtmenge an verabreichtem Volumen zu reduzieren. So ist es auch nicht verwunderlich, dass die Ergebnisse sehr inhomogen ausfallen. Die Ergebnisspanne reicht von Outcome-verbessernd, über keinen Unterschied für die Patientenversorgung, bis hin zu Outcome-verschlechternd. Wie Roche und Miller in ihrem Kommentar über die zielgerichtete Volumentherapie anmerken, ist es sehr schade, dass der Begriff der restriktiven Volumentherapie bereits so früh in der Literatur erschienen ist [20-21]. Die damit beschriebene Technik sollte wohl eher eine relative Volumenrestriktion als eine absolute Volumenrestriktion, die letztendlich negative Folgen mit sich bringt, im Vergleich zu früheren Konzepten darstellen. Roche und Miller schlagen den Begriff „Vermeiden von Volumenexzessen“ vor[25].

Zielgerichtete Flüssigkeits- und Volumentherapie

Neuere Studien zum Thema der Flüssigkeits- und Volumentherapie untersuchen das Konzept einer frühen, zielgerichteten Flüssigkeitstherapie. Gemeinsam ist diesen Untersuchungen, dass eine zielgerichtete Flüssigkeits- und Volumentherapie durchgeführt wird, die anhand von dynamischen Vorlastparametern flussorientierte Algorithmen verfolgt. Um eine individualisierte Volumentherapie durchführen zu können, ist zunächst eine sehr genaue

Beurteilung des Volumenbedarfs erforderlich. Hierzu haben sich die sogenannten dynamischen Volumenparameter, wie u.a. die SVV, die PPV und die systolische Druckvariation (SPV) etabliert[14].

So konnte insbesondere bei chirurgischen Hochrisikoeingriffen mit diesem Konzept eine Verbesserung des „Outcomes“ erzielt werden[5, 26-28]. Der Einsatz eines erweiterten hämodynamischen Monitorings sollte unter der Berücksichtigung von Ressourceneinsparungen grundsätzlich nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen[29]. Zwei große Metaanalysen konnten zeigen, dass sich der Einsatz eines erweiterten hämodynamischen Monitorings für die zielgerichtete Volumentherapie nur bei Hochrisikopatienten lohnt, also bei Patienten mit einem schweren Vorerkrankungsprofil, die sich einem Risikoeingriff mit einer Gesamtmortalität von $\geq 20\%$ unterziehen[30-31]. In einer neueren Studie von Challend et al. konnte sogar gezeigt werden, dass bei gesunden, sportlichen Patienten eine intraoperative Optimierung des SV keinen Benefit bringt, ja sogar einen negativen Effekt hat[32]. Zur Durchführung einer zielgerichteten Flüssigkeitstherapie ist immer ein erweitertes hämodynamisches Monitoring nötig. In Großbritannien durchgeführte Studien haben die hämodynamische Messung häufig mittels transösophagealem Doppler durchgeführt. Zwei kürzlich publizierte Metaanalysen kamen zu dem Schluss, dass durch eine intraoperative hämodynamische Optimierung sowohl die Mortalität als auch die Rate an postoperativen Komplikationen verringert werden kann. Insbesondere die Infektionsrate ließ sich positiv beeinflussen[33-34]. In Hinblick auf Organfehlfunktionen lassen sich unter anderem auch die Darm- und Nierenfunktion positiv beeinflussen[35]. Um eine potentiell schädliche Hypovolämie, den Hauptgrund für eine hämodynamische Instabilität im perioperativen Setting, aber auch eine Hypervolämie zu vermeiden, sollten individualisierte, patientenorientierte Konzepte weiter untersucht und entwickelt werden, so dass sich in Zukunft ein zielgerichtetes Optimierungskonzept in der Standardbehandlung auch hierzulande etabliert. Das staatliche Gesundheitssystem in Großbritannien hat bereits ein Doppler-gestütztes Optimierungsregime bei Hochrisikopatienten in die 2011 erschienene Leitlinie des National Institut for Health and Clinical Excellence (NICE) aufgenommen. Nach Prüfung der aktuellen Datenlage kam das Komitee zu dem Schluss, dass bei Patienten, die sich einem chirurgischen Hochrisikoeingriff unterziehen, der Einsatz eines ösophagealen Dopplers zu einer Verbesserung der Patientenversorgung und zu einer Kostenreduktion im Gesundheitswesen beitragen kann. Es

soll auch bei anderen minimal-invasiven hämodynamische Monitorverfahren geprüft werden, ob sie ähnlich positive Ergebnisse erzielen können.

Zielsetzung

Bei chirurgischen Hochrisikoeingriffen kommt es bei Risikopatienten immer wieder durch das chirurgische Trauma zu einer systemischen Inflammation, die zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch (VO_2) führt. Während der Patient ohne wesentliche Vorerkrankungen in der Lage ist, diesen erhöhten Sauerstoffbedarf durch die Steigerung seines Herzzeitvolumens (HZV) bzw. die Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate (ERO_2) auszugleichen, vermag dies der Risikopatient mit einer eingeschränkten kardialen Kapazität nicht. Ohne eine frühe zielorientierte und protokollgestützte Optimierung der Hämodynamik im Sinne einer „Goal-directed-Therapy“ (GDT) kommt es bei diesen Patienten unweigerlich zu Mikrozirkulationsstörungen, die bei längerem Fortbestehen zu zellulären Dysfunktionen und Organschäden führen. Gelingt es nicht, dieses Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot (DO_2) und VO_2 frühzeitig zu durchbrechen, steigt das perioperative Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko exponentiell.

Das Ziel dieser ersten prospektiven randomisierten Multicenterstudie ist es zu zeigen, dass eine frühe zielgerichtete Volumentherapie zu einer verminderten Komplikationsrate nach chirurgischen Hochrisikoeingriffen führt und so auch die Behandlungsdauer reduziert. Diese Volumentherapie orientiert sich an flussbasierten Zielparametern, wie SVV und SV. Sie wird mittels eines minimalinvasiven hämodynamischen Monitorings (FloTrac/Vigileo-System) gemessen und in einem optimierten Volumenprotokoll verfolgt.

Zielführende Fragen:

- Kann ein zielgerichtetes Volumenmanagement die postoperative Komplikationsrate nach einem chirurgischen Hochrisikoeingriff reduzieren?
- Kann ein zielgerichtetes Volumenmanagement die Intensivverweildauer nach einem chirurgischen Hochrisikoeingriff reduzieren?
- Kann ein zielgerichtetes Volumenmanagement die postoperative Beatmungsdauer nach einem chirurgischen Hochrisikoeingriff reduzieren?

- Kann ein zielgerichtetes Volumenmanagement die Krankenhausverweildauer (KVD) nach einem chirurgischen Hochrisikoeingriff reduzieren?

Material und Methoden

Versuchsprotokoll und Studienaufbau

Studiendesign

Bei dieser durch die Firma Edwards Lifesciences finanziell unterstützten Studie handelte es sich um eine Multicenterstudie, an der insgesamt 4 Kliniken in Deutschland beteiligt waren: Uniklinikum Rostock; Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin; Uniklinikum Aachen und Uniklinikum Regensburg. Das Studiendesign war randomisiert und prospektiv.

Zunächst sollte in einer Pilotphase ein Patientenkollektiv von 60 Patienten untersucht werden, um auf dieser Basis eine Fallzahlkalkulation für die Studie zu erstellen.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für Patienten, die an dieser Studie teilnehmen, waren folgende:

1. Der Patient erhielt einen notwendigen, elektiven chirurgischen Hochrisikoeingriff.
2. Dieser Eingriff ward für mindestens 3 Stunden Dauer geplant.
3. Der Patient wies ein erhöhtes Risikoprofil (ASA-Status III-IV) auf.
4. Wegen der Schwere der Vorerkrankungen oder wegen der Größe des chirurgischen Eingriffes war eine arterielle Druckmessung, ein zentralvenöser Zugang sowie eine thorakale Periduralanästhesie (PDA) zur perioperativen Schmerztherapie geplant.
5. Außerdem musste für den Patienten ein postoperativer Intensivaufenthalt indiziert sein, entweder aufgrund des durchzuführenden Eingriffs, aufgrund der Vorerkrankungen oder aufgrund einer Kombination beider Möglichkeiten.
6. Für die korrekte Bestimmung der SVV musste der Patient während des Eingriffs volumenkontrolliert beatmet werden ($> 7 \text{ ml/kgKG}$).

- ASA III und ASA IV
- Arterieller Zugang
- ZVK
- Thorakale PDA
- Volumenkontrollierte Beatmung mit $>7\text{ml/kgKG}$

- Schriftliches Einverständnis und Aufklärung liegen vor
- Geplanter postoperativer Intensivaufenthalt

Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien für Patienten, die an dieser Studie nicht teilnehmen, waren folgende:

1. Der Patient war unter 18 Jahre.
2. Der Patient litt an Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern.
3. Der Patient hatte einen Body-Mass-Index (BMI) größer 40 kg/m².
4. Der Patient erhielt folgende operative Eingriffe: Der Thorax wurde eröffnet. Er erhielt einen neurochirurgischen Eingriff, einen chirurgischen Eingriff an der Leber oder einen Notfalleingriff.

- Alter < 18 Jahre
- Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern
- BMI > 40
- Herz-Thoraxchirurgische Eingriffe
- Neurochirurgische Eingriffe
- Leberchirurgische Eingriffe
- Notfalleingriffe

Vgl. Abbildung 8 im Anhang: Studienprotokoll Formblatt 1/1 Ein- und Ausschlusskriterien; Patientendaten.

Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien

Da in der vorliegenden Studie der Einfluss einer zielgerichteten Volumentherapie auf das Outcome bei chirurgischen Hochrisikopatienten untersucht werden sollte, wurden nur Patienten eingeschlossen, die durch ihr Vorerkrankungsprofil ein gewisses operatives Risiko per se boten, und so der ASA Klassifikation III oder IV zuzuordnen waren. Des Weiteren musste für die Patienten postoperativ ein Intensivaufenthalt angezeigt sein, um die nötigen Daten erheben und vergleichen zu können.

Zur Bestimmung der Zielparameter war in der Studie ein erweitertes hämodynamisches Monitoring erforderlich, so dass alle Studienpatienten eine arterielle Druckmessung und einen ZVK erhielten.

Da bei Notfalleingriffen die Aufklärungsfrist nicht eingehalten werden konnte, wurden diese ausgeschlossen. Auch Eingriffe, bei denen sich nach aktueller Datenlage ein restriktives Volumenmanagement durchgesetzt hat, wie in der Leberchirurgie und der Neurochirurgie, konnten nicht in die Studie aufgenommen werden. Da die entstehenden Druckänderungen durch das Eröffnen des Thorax maßgeblichen Einfluss auf die Bestimmung der SVV haben, wurden auch intrathorakale Eingriffe ausgeschlossen. Auch Patienten mit höhergradigen Herzrhythmusstörungen, insbesondere Patienten mit einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern, konnten aufgrund der potentiell fehlerhaften Bestimmung der SVV nicht eingeschlossen werden. Eine volumenkontrollierte Beatmung mit einem Tidalvolumen von $> 7 \text{ ml/kg KG}$ musste gewährleistet sein, da bei niedrigeren Hubvolumina die beatmungsbedingten endogenen Vorlaständerungen zur korrekten Bestimmung der SVV nicht ausreichen würden.

Selektion der Patienten

Die Auswahl der Patienten erfolgte mindestens 1 Tag vor Studienbeginn. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden ausführlich über die Studie informiert, insbesondere über den Hintergrund der Studie, den Nutzen und die Risiken bezüglich der durchzuführenden Maßnahmen, den Nutzen und die Risiken bezüglich des FloTrac™/Vigileo™-Systems sowie die Wahrscheinlichkeit, in die Studien- bzw. in die Kontrollgruppe randomisiert zu werden. Dazu wurde ihr schriftliches Einverständnis eingeholt.

Patientendaten

Für die eingeschlossenen Patienten wurden alle studienrelevanten, patientenspezifischen Daten erhoben. Es wurde das Geschlecht und das Alter dokumentiert sowie Größe, Gewicht, Blutdruck und Herzfrequenz erfasst. Die Art der Operation (u.a. allgemeinchirurgisch, orthopädisch, urologisch, gefäßchirurgisch), bestehende Vorerkrankungen (u. a. Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflichtigkeit, Leberzirrhose, chronisch obstruktive

Lungenerkrankung (COPD), Hypertonie, peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfall, Diabetes Mellitus (DM)), die ASA-Klassifikation sowie relevante Laborparameter (Kreatinin, Hämoglobin, partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thrombozyten) wurden erfasst.

Vgl. Abbildung 9 im Anhang: Studienprotokoll Formblatt ½, Ein- und Ausschlusskriterien; Patientendaten.

Randomisierung

Jeder Patient, der in die Studie eingeschlossen wurde, erhielt eine fortlaufende Nummer. Die Randomisierung erfolgte in einem 1:1 Verhältnis. Die Zuordnung zur Studien- bzw. Kontrollgruppe wurde erst vorgenommen, nachdem der radialarterielle Zugang des Patienten mit dem FloTrac™-Sensor verbunden wurde. Ein Umschlag mit der fortlaufenden Nummer des Patienten wurde geöffnet. In dem Umschlag befanden sich die Informationen darüber, ob der Patient zur Interventions- oder zur Kontrollgruppe gehörte.

Narkoseeinleitung

Jeder Patient, der in die Studie eingeschlossen wurde, erhielt zur Narkoseeinleitung einen arteriellen und einen zentralvenösen Zugang. Die Narkoseeinleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie entsprach den hausinternen Standards. Nach der Einleitung wurde der Patient volumenkontrolliert mit einem Tidalvolumen von >7ml/kg KG beatmet. Vor Operationsbeginn musste der arterielle Zugang mit dem FloTrac™-System verbunden werden. Daraufhin erfolgte die Randomisierung. Die Daten beider Gruppen wurden mittels eines Multi-Data-Loggers (MDL) mit Hilfe eines Laptops gesammelt. Die Anzeige des Vigileo™- Monitors der Kontrollgruppe wurde für den narkoseführenden Anästhesisten geblendet. Die hämodynamischen Daten für die Interventionsgruppe waren für den Anästhesisten einsehbar und wurden zur Umsetzung des Optimierungsprotokolls genutzt.

Datenerhebung während des chirurgischen Eingriffs

Für jeden Patienten wurden der Tag, an dem der Eingriff stattfand, und die Schnitt-Naht-Zeit dokumentiert. Für jeden Patienten wurde vor Beginn der Operation und nach der Hautnaht ein hämodynamischer Status erhoben. Dieser beinhaltet die Herzfrequenz (in bpm), den

mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) (in mmHg), den Sauerstoffpartialdruck (SpO₂) (in %), den ZVD (in mmHg) und den Hämoglobinwert (Hb) (in g/dl). Für die Studiengruppe wurde zusätzlich noch die SVV (in %) und das SV (in ml/beat) dokumentiert.

Für jeden Patienten wurde eine Flüssigkeitsbilanz errechnet. Diese wurde zu zwei Zeitpunkten dokumentiert. Der erste Dokumentationsabschnitt bezog sich auf die Volumengabe vom Eintreffen im Operationssaal bis zum Hautschnitt, der zweite Abschnitt vom Hautschnitt bis zur Hautnaht. Es sollten jeweils die kristalloide Infusionen, die kolloidale Infusionen sowie die Infusion von Blutprodukten dokumentiert werden. Die Blutprodukte wurden getrennt nach Erythrozytenkonzentrate und Fresh-frozen-Plasma notiert. Die Ausfuhr musste jeweils für Blutverlust und Diurese dokumentiert werden. Aus allen Parametern gemeinsam wurde eine Gesamtbilanz errechnet.

Auch die respiratorischen Parameter, das Tidalvolumen (in ml/kg), der positiv-endexpiratorischer Druck (PEEP) (in cmH₂O) und die Atemfrequenz (rate/min) mussten zu Beginn und am Ende des chirurgischen Eingriffs dokumentiert werden.

Für jeden Patienten sollte die vasoaktive Unterstützung (insbesondere Dobutamin, Adrenalin und Noradrenalin) zu Beginn der Operation und nach der Hautnaht aufgezeichnet werden.

Vgl. Abbildung 10 im Anhang: Studienprotokoll, Formblatt 2, Hämodynamischer Status prä- und postoperativ, Flüssigkeitsbilanz, Beatmungsparameter, Operationsdauer.

Kontrollgruppe

Der Patient wurde nach der Narkoseeinleitung mit dem FloTrac™/Vigileo™-System und dem Studienlaptop verbunden. Der Vigileo™-Monitor wurde mit einer vorgefertigten Abdeckung abgedeckt. Das MLD Programm wurde ab dem Hautschnitt bis zur Hautnaht gestartet. Der Patient erhielt die Standardbehandlung zur Aufrechterhaltung der Makrohämodynamik.

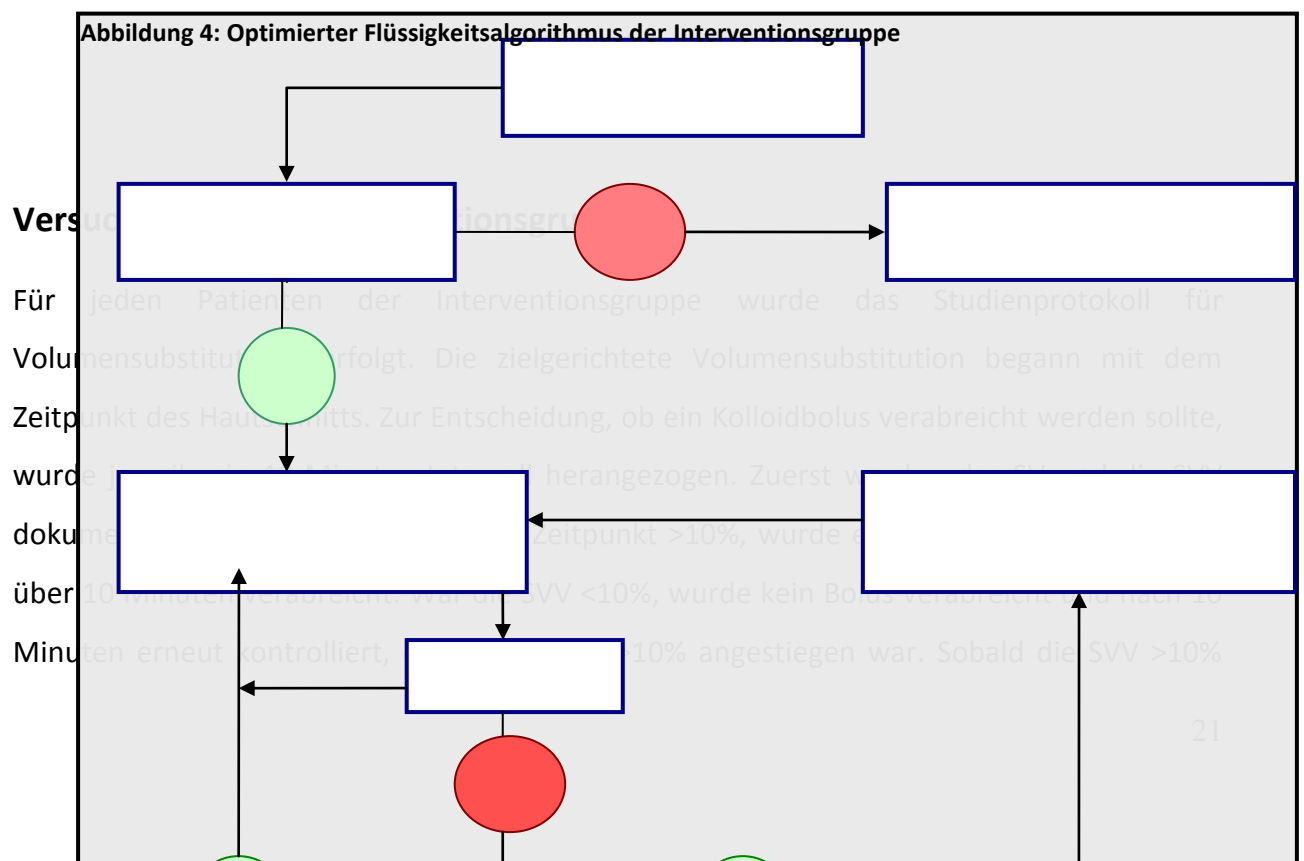
Interventionsgruppe

Der Patient wurde nach der Narkoseeinleitung mit dem FloTrac™/Vigileo™-System verbunden. Das MDL Programm wurde vor der Hautnaht gestartet, danach musste dem in Abbildung 4 dargestellten optimierten Flüssigkeitsalgorithmus des Studienprotokolls gefolgt werden.

```
graph TD; A[SVV > 10%] -- Ja --> B[Monitor SVV und SV]; A -- Nein --> C[200 ml Kolloide über 10 min]; C -- SVV > 10% --> B; C -- SVV < 8% --> D[SV vergrößert sich > 10%]; D -- Ja --> B; D -- Nein --> E[Monitor SVV und SV];
```

The flowchart outlines the following steps:

- If **SVV > 10%**, the action is **Monitor SVV und SV** (Ja).
- If **SVV > 10%** is **Nein**, administer **200 ml Kolloide über 10 min**.
- After fluid administration, if **SVV > 10%**, the action is **Monitor SVV und SV** (Ja).
- If **SVV < 8%**, check if **SV vergrößert sich > 10%**.
 - If **Ja**, the action is **Monitor SVV und SV**.
 - If **Nein**, the action is **Monitor SVV und SV**.



war, musste ein Kolloidbolus von 200 ml über 10 Minuten verabreicht werden. Wenn nach dem Kolloidbolus die SVV weiter $>10\%$ war, wurde ein erneuter Bolus verabreicht. Wenn danach die SVV $<10\%$ war, musste differenziert werden, ob die SSV $<8\%$ oder $>8\%$ war. Sobald die SVV zwischen 8 und 10% war, musste unterschieden werden, ob nach dem letzten Volumenbolus das SV um mehr oder weniger als 10% angestiegen war. Im ersten Fall wurde erneut ein Kolloidbolus gegeben, ansonsten wurde kein weiterer Bolus verabreicht. War die SSV jetzt $<8\%$, musste zunächst keinen Kolloidbolus verabreicht werden, sondern der Anästhesist beobachtete jeweils ein 10 Minuten Intervall, ob die SVV auf $>10\%$ oder das SV um 10% abnahm, und verabreichte nur in diesem Fall den 200 ml Kolloidbolus. Die Daten wurden für jeden Patienten im Studienprotokoll aufgezeichnet.

Vgl. Abbildung 4 sowie Abbildung 18 im Anhang: Studienprotokoll, Formblatt 8, Therapieprotokoll der Interventionsgruppe.

Intensivstation

Um die Einschlusskriterien zu erfüllen, musste eine postoperative intensivmedizinische Betreuung aller Patienten indiziert sein. Falls eine weiterführende Überwachung auf einer Intensivstation nicht stattfand, wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen (vgl. auch Ein- und Ausschlusskriterien). Für jeden Studienpatienten wurden während des Intensivaufenthalts täglich 3 Scores erhoben: der Glasgow Coma Score (GCS) zur Einschätzung der Bewusstseinslage; des Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA Score) zur Erhebung der Lungenfunktion, der Koagulation, der Herzkreislauffunktion, der Bewusstseinslage, der Leber- und Nierenfunktion sowie das Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28) zur Beurteilung des Pflegeaufwandes. Im Anhang sind die Studienprotokolle im Einzelnen abgebildet (vgl. Abbildung 14-16). Des Weiteren wurde für jeden Patienten während des Intensivaufenthalts ein „Fit-for-discharge-Score“ (Ffd) erhoben, der die respiratorische und hämodynamische Stabilität erfasste, um nach einheitlichen Kriterien den Zeitpunkt der frühest möglichen Verlegung zu dokumentieren. Vgl. Abbildung 11 im Anhang: Studienprotokoll, Formblatt 3, Intensivaufenthalt, Beatmungszeit, FFD- Score, KVD.

Stationärer Verlauf

Für jeden Patienten wurde auch der weitere stationäre Verlauf mitverfolgt und dokumentiert. Hierbei wurden der Aufnahmetag, der Operationstag, der Aufnahmezeitpunkt auf der Intensivstation, die Dauer der Beatmung auf der Intensivstation, die Dauer des Intensivaufenthaltes, die Verlegung von der Intensivstation sowie die Entlassung aus dem Krankenhaus dokumentiert. Vgl. Abbildung 11 im Anhang: Studienprotokoll, Formblatt 3, Intensivaufenthalt, Beatmungszeit, FFD- Score, KVD.

Komplikationen

Auftretende Komplikationen wurden für den kompletten Zeitraum der Studie dokumentiert. Es wurde dabei festgehalten, zu welchem Zeitpunkt die jeweilige Komplikation erstmals aufgetreten war. Die Studienprotokolle, anhand derer die Dokumentation erfolgte, sind im Anhang angeführt (vgl. Abbildung 12 und 13 Studienprotokoll Formblatt 4, postoperative Komplikationen). Insbesondere folgende Komplikationen wurden dokumentiert: Pneumonie; Harnwegsinfektion; Peritonitis; Katheterinfektion; Wundinfektion; Lungenembolie; Pleuraerguss; Pneumothorax; respiratorische Unterstützung > 24h; akutes Lungenversagen; Arrhythmien, die einer medikamentösen Behandlung bedurften; Hypotonien, die einer medikamentösen Behandlung bedurften; akutes Lungenödem; akuter Myokardinfarkt; Herzstillstand (nur bei Überleben); ischämischer Insult; Koagulopathie (Thrombozyten < 100000; Quick < 50%, bei präoperativem Quick > 70%); Ileus; obere gastrointestinale Blutung; Anastomoseninsuffizienz und akutes Nierenversagen (Urinausscheidung < 500ml, Kreatinin > 170µmol/l, bei präoperativ gemessenem Kreatinin < 130µmol/l) oder Dialysepflicht bei akutem Nierenversagen.

Endpunkt der Studie

Der Patient trat aus der Studie aus, wenn er aus der Klinik entlassen wurde oder wenn er sich am 28. Tag nach Studienbeginn noch in stationärer Behandlung befand. Vgl. Abbildung 20: Studienprotokoll Formblatt 10, Studienaustritt.

Methodische Grundlagen

Der FloTrac™/Vigileo™-Algorithmus

In dieser Studie wurden zur Bestimmung des SV und der SVV der FloTrac™- Sensor (V 1.14) und der Vigileo™- Monitor (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) verwendet.



Abbildung 5: Der Vigileo™-Monitor sowie der FloTrac™-Sensor der FA. Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA)

Dieses Verfahren bedient sich zur kontinuierlichen Bestimmung des HZV der Methode der arteriellen Druckkurvenanalyse. Der Hersteller hat hierzu einen Algorithmus im Echtzeitverfahren zur kontinuierlichen Bestimmung des HZV entwickelt, der über den arteriellen Druck unter Verwendung eines herkömmlichen arteriellen Katheters Anwendung findet. Dieses Verfahren basiert im Wesentlichen auf physikalischen Gesetzmäßigkeiten.

Der Transducer (FloTrac™, Edwards Lifesciences,) wird auf der einen Seite über einen arteriellen Katheter mit dem Patienten und auf der anderen Seite mit dem Vigileo™-Monitor (Edwards Lifesciences) verbunden.

Das System benötigt keine externe Kalibrierung und ist in der Lage, kontinuierlich den arteriellen Blutdruck, das HZV, das SV und die SVV zu messen[14, 16].

Nach Angaben des Herstellers wird zur Bestimmung des HZV das SV mit der Pulsfrequenz multipliziert. Bei der klinischen Anwendung des FloTrac™/Vigileo™-Algorithmus werden nur peripher-arterielle Messparameter verwendet. So wird statt der Herzfrequenz die Pulsfrequenz verwendet. Es werden nur Herzschläge, die zu einem Auswurf führen, zur Berechnung herangezogen.

$$\text{HZV} = \text{PF} \times \text{SV}$$

Das SV wird mit Hilfe des Systems, bestehend aus dem FloTrac™-Sensor und dem Edwards Vigileo™- Monitor, mittels des FloTrac™- Algorithmus aus der arteriellen Druckkurve berechnet. Das System ermittelt das SV indirekt, ausgehend von einer von Boulain et al[36] beschriebenen direkten Proportionalität zwischen SV und Pulsdruck (PP, Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck) und einer umgekehrten Proportionalität zwischen Schlagvolumen und arterieller Compliance. Zur Artefaktreduktion analysiert der Vigileo™- Monitor (V 1.14) die arterielle Druckkurve über ein Intervall von 20 Sekunden mit 100 Hz (hundert Mal pro Sekunde) und erfasst somit 2000 Datenpunkte für die Analyse, aus denen schließlich die Standardabweichung der arteriellen Druckkurve SD (AP) berechnet wird, die eine artefaktunabhängige Proportionalität zum SV zeigt. Die Proportionalität wird durch eine dynamische multivariante Polynomfunktion χ ausgedrückt, die Rückschlüsse auf die arteriellen Compliance und dem peripheren Widerstand zulässt. In die dynamische multivariante Polynomfunktion gehen konstante patientenspezifische Parameter (Alter, Größe, Geschlecht, Gewicht) und 13 Variable ein, die minütlich adjustiert werden. Der FloTrac™/Vigileo™-Algorithmus bezieht sich auf die wissenschaftlichen Arbeiten von Langewouters[37], mit dem Ergebnis, dass sich die arterielle Compliance der Aorta unter Berücksichtigung von patientenspezifischen Parametern wie Alter, Größe, Geschlecht, Gewicht und MAP mit hinreichender Genauigkeit schätzen lässt und sich unabhängig von vasoaktiven Substanzen verhält. Des Weiteren gehen mathematische Funktionen in die Berechnung des SV mit ein, die aufgrund empirischer Daten aus charakteristischen Veränderungen in der Pulsdruckkurve (u.a. Steilheit, Symmetrie, Kurtosis) auf ursächliche Veränderungen im Gefäßtonus rückschließen können und auf dieser Grundlage einen entsprechenden Korrekturparameter einbringen. Eine intermittierende Kalibrierung bei sich ändernden hämodynamischen Verhältnissen, wie sie bei klassischen Verfahren der Pulsconturanalyse erforderlich ist, soll so vermieden werden[38].

$$SV = SD(AP) \times \chi$$

Zur Berechnung des Herzzeitvolumens, von Edwards als arterial pressure-based cardiac-output (APCO) bezeichnet, wird folgende Formel verwendet:

$$APCO = PF \times SD(AP) \times \chi$$

Das FloTrac™/Vigileo™-System ist auch in der Lage, die SVV als dynamischen Parameter der kardialen Vorlast zur Bestimmung der Volumenreagibilität mechanisch beatmeter Patienten

zu ermitteln. Die SVV wird dabei als prozentuale Änderung des SV über die letzten 20 Sekunden angegeben. Die folgende Formel findet hierzu Verwendung:

$$SVV [\%] = (SV_{\max} - SV_{\min}) / SV_{\text{mean}}$$

Das FloTrac-System unterliegt hier denselben Grenzen wie andere Systeme auch. Um die SVV zu ermitteln, muss eine mechanische Beatmung vorgenommen werden und der Patient darf keine höhergradigen Arrhythmien haben. Eine gute Übereinstimmung der SVV-Bestimmung mit dem PiCCO-System, dem klinischen Standard zur SVV-Bestimmung, konnte in mehreren Studien gezeigt werden [14, 39-40].

Die SVV als qualitativer Parameter der kardialen Vorlast hat sich in vielen Studien zur Beurteilung des Volumenstatus gegenüber den quantitativen, statischen Druck- und Volumenparametern, wie ZVD, PAOD oder dem intrathorakalen Blutvolumen (ITBV), als überlegen erwiesen [14].

Statistik

Für die Datendarstellung des primären Endpunktes wurden die Frequenz und der Prozentsatz der Patienten, die postoperative Komplikationen entwickelten, für beide untersuchten Gruppen dargestellt. Der Vergleich der Gruppen wurde mittels Fisher's Exakt Test durchgeführt.

Die sekundären Outcome-Variablen (Gesamtzahl an postoperativ entwickelten Komplikationen, maximaler SOFA-Score und kumulativer TISS-Score während des Intensivaufenthaltes, Dauer der mechanischen Beatmung, Dauer des Intensivaufenthaltes und die Zeitperiode, bis der FFD erreicht wurde) wurden für beide randomisierten Gruppen erfasst. Der Vergleich der beiden Gruppen wurde entweder mittels t-Test, oder bei einer größeren Abweichung von der Normalverteilung mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Datenanalyse durchgeführt.

Bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ wurde statistische Signifikanz angenommen.

Ergebnisse

Patientenkollektiv

In die vorliegende Pilotstudie wurden von September 2008 bis August 2009 insgesamt 64 Patienten in den vier Studienzentren einbezogen. Von diesen 64 Patienten konnten 52 in die Studie eingeschlossen werden. 12 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da sie einige der Einschlusskriterien nicht erfüllten (Tidalvolumen < 7 ml/kg, n = 6; BMI > 40, n=2; Arrhythmien, n=2; SV & SVV wurden in der Kontrollgruppe gemessen, n=2). Von den 52 Patienten gehörten 26 der Kontrollgruppe und 26 der Interventionsgruppe an.

Demographische Daten

Die Kontrollgruppe und die Interventionsgruppe zeigten hinsichtlich der demographischen Daten eine gute Übereinstimmung. Weder Geschlecht noch ASA- Klassifikation unterscheiden sich signifikant voneinander, lediglich beim Alter war ein geringer Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe festzustellen.

Von den 26 Patienten der Kontrollgruppe waren 16 männlich und 10 weiblich. Im Mittel lag das Alter bei 73,3 Jahren ($\pm 9,3$). Alle 26 Patienten waren mit ASA III klassifiziert. Von den 26 Patienten der Interventionsgruppe waren 19 männlich und 7 weiblich. Im Mittel lag das Alter bei 67,6 Jahren ($\pm 9,5$). 24 Patienten waren mit ASA III klassifiziert, 2 mit ASA IV (Tabelle 1-3). Hinsichtlich Geschlecht und ASA-Klassifikation sind Kontrollgruppe und Interventionsgruppe homogen, die Patienten der Interventionsgruppe waren jedoch signifikant jünger ($p=0,033$).

Geschlecht - Deskriptive Statistik und P-Wert					
Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P- Wert
	N	26 (50,0%)	26 (50,0%)	Fisher's Exakt	NS
männlich		16 (61,5%)	19 (73,1%)		
weiblich		10 (38,5%)	7 (26,9%)		

Tabelle 1: Geschlecht

Kalkulation des Alters anhand des Geburtstages und dem Tag des Studienbeginns - Deskriptive Statistik and P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P- Wert
Alter (Jahr)	N	26	26		
	Ø (Mean)	73,3	67,6	T-test*	0,033
	SD	9,3	9,5		
	Min	45,0	48,7		
	Max	87,7	82,6		

Tabelle 2: Kalkulation des Alters anhand des Geburtstages und dem Tag des Studienbeginns

Für jeden Patienten wird das Alter berechnet als: $\text{Alter} = \text{INT}((\text{Studienbeginn}(\text{F1-4}) - \text{Geburtsdatum}(\text{F1-9})) / 365.25)$.

ASA Klassifikation - Deskriptive Statistik and P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P- Wert
	N	26 (50,0%)	26 (50,0%)	Fisher's Exakt	NS
ASA3		26 (100,0%)	24 (92,3%)		
ASA4		0 (0,0%)	2 (7,7%)		

Tabelle 3: ASA- Klassifikation

Begleiterkrankungen

Ein Risikoprofil der Patienten wurde anhand der Begleiterkrankungen für die Kontroll- und die Interventionsgruppe ermittelt. Auch hier zeigten die untersuchten Gruppen eine gute Übereinstimmung. In allen untersuchten Merkmalen konnte kein signifikanter Unterschied der Vorerkrankungsverteilung ermittelt werden. Für die Kontrollgruppe wurden insgesamt 82 Begleiterkrankungen registriert. Die Begleiterkrankungen verteilten sich wie folgt: 10 Patienten hatten eine nicht dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, das entspricht einem Anteil von 38,5% der Begleiterkrankungen, vier Patienten hatten eine COPD (Anteil 15,4%), 19 Patienten hatten eine Hypertonie (Anteil 73,1%), vier Patienten mit pAVK (Anteil 15,4%), neun Patienten litten an einer KHK (Anteil 34,6%) und neun Patienten des Kollektives hatten eine andere Herzerkrankung (Anteil 34,6%), eine zerebrovaskuläre Begleiterkrankung hatten vier Patienten (Anteil 15,4%) und einen DM hatten neun Patienten (Anteil 34,6%). Keiner der eingeschlossenen Patienten hatte keine Begleiterkrankung.

In der Interventionsgruppe zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Begleiterkrankungen. Hier konnten insgesamt 80 Erkrankungen erfasst werden. Auch hier wurde kein Patient eingeschlossen, der keine Begleiterkrankung hatte. Ein Patient hatte eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz (Anteil 3,8%) und weitere vier Patienten eine nicht dialysepflichtigen

Niereninsuffizienz (Anteil 15,4%), bei drei Patienten war eine Leberzirrhose bekannt (Anteil 11,5%), acht Patienten hatten eine COPD (Anteil 30,8%), 20 Patienten hatten eine Hypertonie (Anteil 76,9%), zwei Patienten eine pAVK (Anteil 7,7%), vier Patienten mit einer KHK (Anteil 15,4%), sieben Patienten hatten eine andere Herzerkrankung (Anteil 26,9%), eine zerebrovaskuläre Begleiterkrankung hatten fünf (Anteil 19,2%) und einen DM hatten zehn Patienten (Anteil 38,5%).

Begleiterkrankung- Deskriptive Statistik und P-Wert					
Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
	N	82	80		
keine		0 (0,0%)	0 (0,0%)		
dialysepflichtige Niereninsuffizienz		0 (0,0%)	1 (3,8%)	Fisher's Exakt	NS
nicht dialysepflichtige Niereninsuffizienz		10 (38,5%)	4 (15,4%)	Fisher's Exakt	NS
Leberzirrhose		0 (0,0%)	3 (11,5%)	Fisher's Exakt	NS
COPD		4 (15,4%)	8 (30,8%)	Fisher's Exakt	NS
Hypertonie		19 (73,1%)	20 (76,9%)	Fisher's Exakt	NS
pAVK		4 (15,4%)	2 (7,7%)	Fisher's Exakt	NS
KHK		9 (34,6%)	4 (15,4%)	Fisher's Exakt	NS
andere Herzerkrankung		9 (34,6%)	7 (26,9%)	Fisher's Exakt	NS
Zerebrovaskuläre Gefäßerkrankung		4 (15,4%)	5 (19,2%)	Fisher's Exakt	NS
DM		9 (34,6%)	10 (38,5%)	Fisher's Exakt	NS
andere		14 (53,8%)	16 (61,5%)	Fisher's Exakt	NS

Tabelle 4: Begleiterkrankungen der Patienten nach zugehöriger Gruppe dargestellt

Chirurgischer Eingriff

Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, unterzogen sich einem größeren chirurgischen Eingriff und erfüllten die geforderten Einschlusskriterien. Sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe waren nur Patienten, die einen viszeralchirurgischen oder einen urologischen Eingriff erhielten. Auch hinsichtlich der Fachdisziplin zeigten die Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

Chirurgischer Eingriff - Deskriptive Statistik und P- Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P- Wert
	N	26 (50,0%)	26 (50,0%)		
Viszeralchirurgie		12 (46,2%)	11 (42,3%)		
Urologie		14 (53,8%)	15 (57,7%)		
Gefäßchirurgie		0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Orthopädie		0 (0,0%)	0 (0,0%)		
andere		0 (0,0%)	0 (0,0%)		

Tabelle 5: Chirurgischer Eingriff

Klinische und laborchemische Untersuchungsparameter

Bei jedem Patienten aus der Kontroll- und der Interventionsgruppe wurden klinische sowie laborchemische Untersuchungsparameter ermittelt. Auch hinsichtlich dieser Merkmale zeigte die gewählte Population eine gute Homogenität. Ermittelt wurden für die Studienteilnehmer die Körpergröße in cm, das aktuelle Gewicht in kg, der systolische und diastolische Blutdruck in mmHg und die Herzfrequenz. Die genauen Parameter sind in der Tabelle 6 und 7 zusammengefasst.

Klinische Untersuchungsparameter - Deskriptive Statistik and P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	statistischer Test	P-Wert
Größe (cm)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	168,8	169,5		
	SD	8,8	8,4		
	Min	153,0	150,0		
	Max	188,0	182,0		
Gewicht (kg)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	78,8	85,0		
	SD	17,8	17,1		
	Min	48,0	50,0		
	Max	126,0	118,0		
RR Sys (mmHg)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	138,0	134,5		
	SD	20,2	20,7		
	Min	109,0	91,0		
	Max	170,0	170,0		
RR DIA (mmHg)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	72,9	74,9		
	SD	12,7	12,5		
	Min	53,0	47,0		
	Max	100,0	100,0		
HF (bpm)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	74,8	70,7		
	SD	13,1	11,5		
	Min	44,0	48,0		
	Max	100,0	92,0		

*Wenn die Daten zu weit von der Normalverteilung abwichen, wurde der Wilcoxon-Whitney-Test genutzt.

Tabelle 6: Klinische Untersuchungsparameter

Präoperative Laborparameter

Für die Patienten der Kontroll- und der Interventionsgruppe wurden präoperativ laborchemische Untersuchungsparameter ermittelt. Auch hinsichtlich dieser Merkmale zeigte die gewählte Population eine gute Homogenität. Die genauen Werte für Serumkreatinin in $\mu\text{mol/l}$, Hämoglobin in g/dl , PT in % und die Thrombozytenkonzentration in μl sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Präoperative Laborwerte - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
Serum Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	N	26	26	T-Test	NS
	\emptyset	111,3	100,2		
	SD	47,2	34,7		
	Min	50,4	54,8		
	Max	251,0	178,0		
Hämoglobin (g/dl)	N	26	26	T-Test	0.006
	\emptyset	11,2	12,8		
	SD	1,7	2,2		
	Min	8,2	8,5		
	Max	15,0	16,4		
PT (%)	N	26	26	T-Test	NS
	\emptyset	83,5	78,9		
	SD	30,1	35,9		
	Min	27,8	15,0		
	Max	114,0	118,0		
Thrombozyten(/ μl)	N	26	26	T-Test	0.020
	\emptyset	376846,2	290730,8		
	SD	162955,6	75947,1		
	Min	110000,0	192000,0		
	Max	703000,0	455000,0		

Tabelle 7: Präoperative Laborwerte

Hämodynamischer Status

Der hämodynamische Status wurde für jeden Studienteilnehmer zu zwei Zeitpunkten ermittelt. Der erste Status wurde nach der Intubation, jedoch vor dem Hautschnitt ermittelt. Der zweite Zeitpunkt der Ermittlung war nach der Hautnaht, jedoch vor der Aufnahme auf der Intensivstation.

Fünf Parameter wurden jeweils zum angegebenen Zeitpunkt dokumentiert. Es wurden die Herzfrequenz, der mittlere arterielle Druck, die Sauerstoffsättigung, der zentrale Venendruck und der Hämoglobinwert erfasst. Hinsichtlich dieser Parameter ließen sich zu beiden Zeitpunkten kaum Unterschiede in beiden Gruppen feststellen. Für die Interventionsgruppe wurden noch zusätzlich die SVV und das SV dokumentiert.

Hämodynamischer Status vor Beginn der Operation (nach der Intubation, vorm Hautschnitt)- Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
Herzfrequenz (bpm)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	65,00	58,65		
	SD	14,41	13,07		
	Min	46,0	36,0		
	Max	94,0	105,0		
MAP (mmHg)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	77,7	75,5		
	SD	13,1	12,2		
	Min	54,0	53,0		
	Max	104,0	103,0		
SpO ₂ (%)	N	26	26	T-Test*	0,018
	Ø	99,2	98,6		
	SD	0,7	1,1		
	Min	98,0	97,0		
	Max	100,0	100,0		
ZVD (mmHg)	N	25	26	T-Test*	NS
	Ø	12,2	11,2		
	SD	4,5	3,7		
	Min	5,0	4,0		
	Max	24,0	22,0		
Hämoglobin (g/dl)	N	26	26	T-Test*	0,014
	Ø	10,5	11,9		
	SD	1,8	2,2		
	Min	6,9	7,6		
	Max	14,5	16,4		
SVV (%)**	N	-	26	T-Test*	NV
	Mean	-	8,3		
	SD	-	2,9		
	Min	-	4,0		
	Max	-	14,0		
SV (ml/beat)**	N	-	26	T-Test*	NV
	Mean	-	79,2		
	SD	-	17,8		
	Min	-	52,0		
	Max	-	113,0		

* Wenn die Daten zu weit von der Normalverteilung abwichen, wurde der Wilcoxon-Whitney-Test genutzt.

**Die Daten wurden von der elektronischen Datenbank übernommen, sie wurden aber auf Plausibilität geprüft.

Tabelle 8: Hämodynamischer Status vor Beginn der Operation (nach der Intubation, vor dem Hautschnitt)

NV: nicht verfügbar

Hämodynamischer Status am Ende der Operation (nach der Hautnaht, jedoch vor Aufnahme auf der Intensivstation)

Hämodynamischer Status am Ende der Operation (nach der Hautnaht, jedoch vor Aufnahme auf der Intensivstation)

- Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	statistischer Test	P-Wert
Herzfrequenz (bpm)	N	26	26	T-Test*	NS
	Mean	68,2	66,2		
	SD	14,4	10,1		
	Min	44,0	44,0		
	Max	96,0	88,0		
MAP (mmHg)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	75,0	75,5		
	SD	11,2	8,6		
	Min	58,0	59,0		
	Max	99,0	91,0		
SpO ₂ (%)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	99,7	99,3		
	SD	0,5	0,8		
	Min	99,0	97,0		
	Max	100,0	100,0		
ZVD (mmHg)	N	25	26	T-Test*	NS
	Ø	10,3	11,5		
	SD	3,4	4,9		
	Min	3,0	5,0		
	Max	17,0	27,0		
Hämoglobin (g/dl)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	10,0	9,8		
	SD	1,2	1,5		
	Min	7,5	6,9		
	Max	12,4	13,4		
SVV (%)**	N	-	26	T-Test*	NV
	Ø	-	8.2		
	SD	-	4.4		
	Min	-	2.0		
	Max	-	27.0		
SV (ml/beat)**	N	-	26	T-Test*	NV
	Ø	-	79.4		
	SD	-	15.7		
	Min	-	52.0		
	Max	-	121.0		

*Wenn die Daten zu weit von der Normalverteilung abwichen, wurde der Wilcoxon-Whitney-Test genutzt.

******Die Daten wurden von der elektronischen Datenbank übernommen, sie wurden aber auf Plausibilität geprüft.

Tabelle 9: Hämodynamischer Status am Ende der Operation (nach der Hautnaht, jedoch vor der Aufnahme auf der Intensivstation)

Wie schon zuvor geschrieben, wurden die Werte für das SV und die SVV aus der elektronischen Datenbank übernommen und die Werte der Interventionsgruppe mit den CRF's auf Übereinstimmung geprüft.

Volumensubstitution und Bilanz

Für die Kontroll- und die Interventionsgruppe wurde jeweils separat für die Zeit vom Einschleusen bis zum Hautschnitt und für die Zeit vom Hautschnitt bis zur Hautnaht, dem eigentlichen Untersuchungszeitraum, die genau aufgeschlüsselte Volumensubstitution ermittelt. Für die Interventionsgruppe wurde nach dem Protokoll der zielgerichteten Volumengabe gearbeitet. So ergab sich eine Vergleichbarkeit der Volumensubstitution beider Gruppen zu den unterschiedlichen Zeitabschnitten.

Volumensubstitution ab der Einschleuszeit bis zum Hautschnitt

Die Volumensubstitution war während dieses Zeitabschnittes vom Einschleusen bis zum Hautschnitt vom zielgerichteten Volumenprotokoll der Interventionsgruppe unabhängig. Beiden Gruppen wurden bis zu diesem Zeitpunkt nach den Maßgaben des Anästhesisten behandelt. In dieser Phase erhielt die Kontrollgruppe im Durchschnitt bereits 838,5 ml kristalloide Infusion und 96,2 ml kolloidale Lösung; die Interventionsgruppe erhielt im Durchschnitt nur 800,0 ml kristalloide Infusion und 76,9 ml kolloidale Infusion. In diesem Zeitraum war die Volumensubstitution in beiden Gruppen vergleichbar. Die Infusionsmengen beider Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied (T-Test). Der Kontrollgruppe wurden im Durchschnitt 11,8 ml Erythrozytenkonzentrat verabreicht. Die Interventionsgruppe erhielt in dieser Phase keine Erythrozytenkonzentrate. Auch diese Werte zeigten nach T-Testanalyse keine signifikanten Unterschiede. Beide Gruppen erhielten in dieser Phase kein gefrorenes Frischplasma.

Volumensubstitution ab der Einschleuszeit bis zum Hautschnitt - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	statistischer Test	P-Wert
Kristalloide Infusion (ml)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	838,5	800,0		
	SD	333,0	267,6		
	Min	200,0	300,0		
	Max	1300,0	1350,0		
Kolloidale Infusion (ml)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	96,2	76,9		
	SD	188,6	202,6		
	Min	0,0	0,0		
	Max	500,0	800,0		
Erythrozytenkonzentrat (ml)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	11,8	0,0		
	SD	60,0	0,0		
	Min	0,0	0,0		
	Max	306,0	0,0		
Gefrorenes Frischplasma (ml)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	0,0	0,0		
	SD	0,0	0,0		
	Min	0,0	0,0		
	Max	0,0	0,0		
Blutverlust (ml)	N	0	0	T-Test*	NV ¹
	Ø	-	-		
	SD	-	-		
	Min	-	-		
	Max	-	-		
Diurese (ml)	N	7	8	T-Test*	NS
	Ø	142,9	127,5		
	SD	100,0	100,0		
	Min	50,0	20,0		
	Max	400,0	500,0		

Tabelle 10: Volumensubstitution ab der Einschleuszeit bis zum Hautschnitt

NV1: nicht verfügbar

Volumensubstitution während der Operation

In der Phase vom Hautschnitt bis zur Hautnaht wurde in der Kontrollgruppe die Volumensubstitution nach den Maßgaben des betreuenden Anästhesisten durchgeführt. Die Interventionsgruppe wurde nach dem zielgerichteten Flüssigkeitsalgorithmus behandelt. In dieser Phase zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der verabreichten Menge von kristalloiden Flüssigkeiten. Die Kontrollgruppe erhielt im Median 2721,2 ml, die Interventionsgruppe erhielt 2490,4 ml. Ein signifikanter Unterschied ($p = 0,033$) ließ sich in der verabreichten Menge von kolloidalen Infusionen feststellen. Die Kontrollgruppe erhielt mit durchschnittlich 926,9 ml deutlich weniger kolloidale Infusionen als die Interventionsgruppe mit 1588,8 ml. Die Kontrollgruppe erhielt in dieser Phase eine größere Menge an Blutprodukten. Sowohl die durchschnittlich erhaltene Menge von Erythrozytenkonzentraten mit 685,0 ml versus 319,2 ml als auch die Menge an gefrorenem Frischplasma mit 195,3 ml versus 78,5 ml war im Median größer. Es ließ sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Dementsprechend war auch der Blutverlust in der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 1118,0 ml versus 984,0 ml größer. Jedoch war auch diese Menge nicht signifikant.

Die Diurese in der Kontrollgruppe war im Durchschnitt mit 637,5 ml etwas größer als in der Interventionsgruppe mit durchschnittlich 564,1 ml (Tabelle 11).

Volumensubstitution während der Operation - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	statistischer Test	P-Wert
Kristalloide Infusion (ml)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	2721,2	2490,4		
	SD	1158,6	1159,0		
	Min	1500,0	750,0		
	Max	6000,0	5000,0		
Kolloidale Infusion (ml)	N	26	26	T-Test*	0.033
	Ø	926,9	1588,5		
	SD	845,0	1282,6		
	Min	0,0	400,0		
	Max	4000,0	6800,0		
Erythrozytenkonzentrat (ml)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	685,0	319,2		
	SD	831,9	495,1		
	Min	0,0	0,0		
	Max	3600,0	1800,0		
Gefrorenes Frischplasma (ml)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	195,3	78,5		
	SD	531,2	226,1		
	Min	0,0	0,0		
	Max	2300,0	800,0		
Blutverlust (ml)	N	25	25	T-Test*	NS
	Ø	1118,0	984,0		
	SD	1057,4	647,4		
	Min	100,0	200,0		
	Max	5000,0	3200,0		
Diurese (ml)	N	16	17	T-Test*	NS
	Ø	637,5	564,1		
	SD	400,0	430,0		
	Min	60,0	20,0		
	Max	2900,0	1500,0		

*Wenn die Daten zu weit von der Normalverteilung abwichen, wurde der Wilcoxon-Whitney-Test genutzt.

Tabelle 11: Volumensubstitution während der Operation

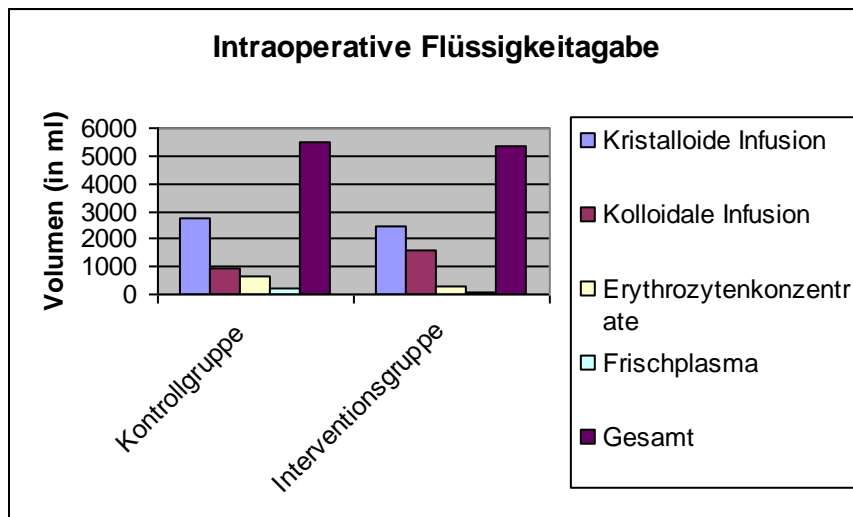


Abbildung 6: Intraoperative Flüssigkeitsgabe

Die gesamte Flüssigkeitsbilanz

Die gesamte Flüssigkeitsbilanz beider Gruppen zeigte keinen größeren Unterschied in der Ein- und Ausfuhr sowie in der Gesamtbilanz. Die Einfuhr von Flüssigkeiten bei der Kontrollgruppe war im Durchschnitt mit 5474,8 ml ähnlich der Einfuhr von Flüssigkeiten bei der Interventionsgruppe mit durchschnittlich 5353,5 ml. Die Ausfuhr war mit 1505,8 ml in der Kontrollgruppe versus 1354,2 ml in der Interventionsgruppe ähnlich. Es ergab sich in der Gesamtbilanz von 3969,0 ml versus 3999,2 ml kein nennenswerter Unterschied (Tabelle 12).

Flüssigkeitsbilanz gesamt - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	statistischer Test	P-Wert
Einfuhr gesamt (ml)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	5474,8	5353,5		
	SD	2436,3	2057,6		
	Min	2500,0	2803,0		
	Max	12400,0	12300,0		
Ausfuhr gesamt (ml)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	1505,8	1354,2		
	SD	1218,7	719,3		
	Min	120,0	180,0		
	Max	5000,0	3200,0		
Bilanz (ml)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	3969,0	3999,2		
	SD	1518,8	1648,2		
	Min	1800,0	1850,0		
	Max	7500,0	9100,0		

*Wenn die Daten zu weit von der Normalverteilung abwichen, wurde der Wilcoxon-Whitney-Test genutzt.

Tabelle 12: Flüssigkeitsbilanz gesamt

Flüssigkeitsbilanz während der Operation

Auch die gesamte Flüssigkeitsbilanz beider Gruppen in der Interventionsphase vom Hautschnitt bis zur Hautnaht zeigte keinen größeren Unterschied in der Ein- und Ausfuhr sowie in der Gesamtbilanz. Die Gesamteinfuhr während dieser Phase war im Durchschnitt mit 4528,4 ml in der Kontrollgruppe ähnlich der der Interventionsgruppe mit 4476,5 ml. Die Betrachtung der Einfuhr bezogen auf das Körpergewicht pro Stunde zeigte ein ähnliches Ergebnis. Die Kontrollgruppe erhielt im Durchschnitt 1467,3 ml/kg/h, die Interventionsgruppe erhielt mit 1315,0 ml/kg/h etwas weniger Flüssigkeit. Die Gesamtausfuhr glich sich mit 3061,1 ml in der Kontrollgruppe versus 3161,5 ml in der Interventionsgruppe. Es ergab sich in der Gesamtbilanz der Kontrollgruppe mit 4528,4 ml versus der Interventionsgruppe mit 4476,5 ml kein signifikanter Unterschied (Tabelle 13).

Flüssigkeitsbilanz während der Operation - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	statistischer Test	P-Wert
Einfuhr gesamt in (ml)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	4528,4	4476,5		
	SD	2386,6	2106,7		
	Min	1700,0	1803,0		
	Max	11300,0	11600,0		
Einfuhr gesamt in (ml/kg/h)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	1467,3	1315,0		
	SD	1237,0	709,9		
	Min	70,0	160,0		
	Max	5000,0	3200,0		
Ausfuhr gesamt (ml)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	3061,1	3161,5		
	SD	1427,2	1637,4		
	Min	1000,0	1150,0		
	Max	6400,0	8400,0		
Bilanz (ml)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	4528,4	4476,5		
	SD	2386,6	2106,7		
	Min	1700,0	1803,0		
	Max	11300,0	11600,0		

Tabelle 13: Flüssigkeitsbilanz während der Operation

Operationsdauer (vom Hautschnitt bis zur Hautnaht)

Die Operationsdauer war in beiden Gruppen ähnlich lang. Im Schnitt war die Operationsdauer der Kontrollgruppe mit 279,6 min (+/- 107,3 min) kaum länger als die der Interventionsgruppe mit 275,0 min (+/- 98,2). Die durchgeführte Wilcoxon Mann-Whitney Analyse bestätigte dieses Ergebnis. Mit einem Median von 290 h war die Operationsdauer der Kontrollgruppe etwas länger als die der Interventionsgruppe mit 260 h. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant (Tabelle 14).

Operationsdauer (vom Hautschnitt bis zur Hautnaht) - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	statistischer Test	P-Wert
Op-Dauer (min)	N	26	26		
	Ø	279,6	275,0	T-Test*	NS
	SD	107,3	98,2		
	Median	290,0	260,0	Wilcoxon Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	197,8-358,8	221,2-345,2		
	Min	105,0	120,0		
	Max	571,0	461,0		

Tabelle 14: Operationsdauer (vom Hautschnitt bis zur Hautnaht)

Beatmungsparameter

Beide Patientengruppen wurden nach Studienprotokoll volumenkontrolliert mit einem Tidalvolumen von > 7ml/kg KG beatmet. In den folgenden Tabellen 15 und 16 sind die Beatmungsparameter zu Beginn und am Ende der Operation für die Kontrollgruppe und Interventionsgruppe getrennt dargestellt.

Beatmungsparameter: Ist der Patient volumenkontrolliert ventiliert? Zu Beginn der Operation- Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	statistischer Test	P-Wert
	N	26 (50,0%)	26 (50,0%)	Fisher's Exakt	NS
Ja		26 (100,0%)	26 (100,0%)		
Nein		0 (0,0%)	0 (0,0%)		

Tabelle 15: Beatmungsparameter: Ist der Patient volumenkontrolliert ventiliert? Zu Beginn der Operation

Beatmungsparameter: Ist der Patient volumenkontrolliert ventiliert? Am Ende der Operation - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	statistischer Test	P-Wert
	N	26 (50,0%)	26 (50,0%)	Fisher's Exakt	NS
Ja		26 (100,0%)	26 (100,0%)		
Nein		0 (0,0%)	0 (0,0%)		

Tabelle 16: Beatmungsparameter: Ist der Patient volumenkontrolliert ventiliert? Am Ende der Operation

Beatmungsparameter zu Beginn und am Ende der Operation

Da die Beatmungsparameter beim mechanisch ventilierten Patienten einen bedeutenden Einfluss auf die SVV haben, wurde hierauf besonders geachtet. Die folgenden zwei Tabellen

17 und 18 zeigen die einzelnen Parameter zu Beginn und am Ende der Operation. Beide Gruppen zeigten eine gute Homogenität zu beiden Zeitpunkten im Vergleich von Tidalvolumen, positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) und Beatmungsfrequenz. Die genauen Werte sind der folgenden Tabellen 17 und 18 zu entnehmen.

Beatmungsparameter zu Beginn der Operation - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	statistischer Test	P-Wert
Tidalvolumen (ml/kg)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	8,5	9,1		
	SD	0,9	1,4		
	Min	7,1	7,2		
	Max	10,1	11,9		
PEEP (cmH ₂ O)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	5,0	5,2		
	SD	0,8	0,8		
	Min	2,0	4,0		
	Max	7,0	8,0		
RR (respiratory rate / min)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	12,3	12,2		
	SD	1,2	2,0		
	Min	10,0	8,0		
	Max	15,0	17,0		

*Wenn die Daten zu weit von der Normalverteilung abwichen, wurde der Wilcoxon-Whitney-Test genutzt.

Tabelle 17: Beatmungsparameter zu Beginn der Operation

Beatmungsparameter am Ende der Operation- Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	statistischer Test	P-Wert
Tidalvolumen (ml/kg)	N	26	26	T-Test*	NS
	Mean	8,8	9,4		
	SD	1,1	1,4		
	Min	7,1	7,2		
	Max	11,2	11,7		
PEEP (cmH ₂ O)	N	25	25	T-Test*	NS
	Mean	5,5	5,2		
	SD	1,3	0,9		
	Min	4,0	3,0		
	Max	10,0	8,0		
RR (respiratory rate / min)	N	25	26	T-Test*	NS
	Mean	13,3	12,9		
	SD	2,4	2,2		
	Min	9,0	8,0		
	Max	22,0	17,0		

*Wenn die Daten zu weit von der Normalverteilung abwichen, wurde der Wilcoxon-Whitney-Test genutzt.

Tabelle 18: Beatmungsparameter am Ende der Operation

Vasoaktiver und inotroper Support

Sowohl die Kontrollgruppe als auch die Interventionsgruppe benötigten während der Operation eine katecholaminerge Unterstützung. Die Darstellung erfolgte wieder zu zwei Zeitpunkten, zum einen zu Beginn der Operation und zum anderem am Ende der Operation. Beide Gruppen hatten vor allem eine medikamentöse Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin erhalten. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Dosierungen auf das Körpergewicht bezogen. Die benötigte Dosierung war am Beginn der Operation in der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 0,025 µg/kg/min ähnlich der der Interventionsgruppe mit 0,022 µg/kg/min. Am Ende der Operation benötigte die Kontrollgruppe mit durchschnittlich 0,054 µg/kg/min eine höhere Dosierung der katecholaminergen Unterstützung als die Interventionsgruppe mit 0,040 µg/kg/min. Dieses Ergebnis ist nicht signifikant. Insgesamt musste während der Operationsphase in beiden Gruppen der vasoaktive Support gesteigert werden. Den beiden folgenden Tabellen 19 und 20 sind die genauen Werte zu entnehmen.

Vasoaktiver und inotroper Support. Dosierung zu Beginn der Operation - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	statistischer Test	P-Wert
Dobutamin (µg/kg/min)	N	0	0	T-Test*	NV
	Ø	-	-		
	SD	-	-		
	Min	-	-		
	Max	-	-		
Adrenalin (µg/kg/min)	N	0	0	T-Test*	NV
	Ø	-	-		
	SD	-	-		
	Min	-	-		
	Max	-	-		
Noradrenalin (µg/kg/min)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	0,025	0,022		
	SD	0,038	0,028		
	Min	0,000	0,000		
	Max	0,139	0,112		
Andere (µg/kg/min)	N	0	1	T-Test*	NV
	Ø	-	0.5		
	SD	-	-		
	Min	-	0.5		
	Max	-	0.5		

Tabelle 19: Vasoaktiver und inotroper Support. Dosierung zu Beginn der Operation

Vasoaktiver und inotroper Support. Dosierung am Ende der Operation- Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	statistischer Test	P-Wert
Dobutamin (µg/kg/min)	N	0	0	T-Test*	NV
	Ø	-	-		
	SD	-	-		
	Min	-	-		
	Max	-	-		
Adrenalin (µg/kg/min)	N	0	0	T-Test*	NV
	Ø	-	-		
	SD	-	-		
	Min	-	-		
	Max	-	-		
Noradrenalin (µg/kg/min)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	0,054	0,040		
	SD	0,052	0,060		
	Min	0,000	0,000		
	Max	0,200	0,300		
Andere (µg/kg/min)	N	0	1	T-Test*	NV
	Ø	-	0,0		
	SD	-	-		
	Min	-	0,0		
	Max	-	0,0		

Tabelle 20: Vasoaktiver und inotroper Support. Dosierung am Ende der Operation

Schlagvolumen und Schlagvolumenvariation

Es wurden die Werte des SV und der SVV zu Beginn und am Ende der Operation miteinander verglichen. In der Kontrollgruppe zeigte sich bei den durchschnittlichen Werten keine Steigerung des SV. Diese lagen zu Beginn der Operation bei 75,0 ml (+/- 19,3) und am Ende der Operation bei 75,2 ml (+/- 16,6). Auch mit der Analyse nach Wilcoxon Mann Whitney konnte mit einem Median von 70,0 ml versus. 70,5 ml konnte kein Unterschied ermittelt werden. Für die SVV zeigten sich ähnliche Resultate mit durchschnittlich 8,9 % (+/-2,9) am Anfang und 8,8% (+/- 2,7) am Ende der Operation. Die Wilcoxon Mann-Whitney Berechnung zeigte einen geringen Anstieg der SVV von 8,0% auf 9,0%. In der Interventionsgruppe konnte ein durchschnittlicher Anstieg des SV von 76.1 ml (+/- 12,8) auf 77.9 ml (+/- 14,7) erzielt werden. Die SVV konnte von 9.1% (+/- 2,5) auf 8.2% (+/- 4,3) gesenkt werden. Auch die

Berechnung nach Wilcoxon Mann-Whitney zeigte einen Abfall von 9,0% auf 8,0%, war also signifikant (Tabelle 21 und 22).

Schlagvolumen und Schlagvolumenvariation in der Kontrollgruppe - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Beginn der Op	Ende der Op	Statistischer Test	P-Wert
SV (ml/beat)	N	24	24	T-Test	NS
	Ø	75,0	75,2		
	SD	19,3	16,6		
	Median*	70,0	70,5	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1 - Q3	62,8-86,2	65,5-84,8		
	Min	47,0	44,0		
	Max	110,0	109,0		
SVV (%)	N	24	24	T-Test	NS
	Ø	8,9	8,8		
	SD	2,9	2,7		
	Median*	8,0	9,0	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1 - Q3	7,0-11,0	6,0-10,0		
	Min	5,0	5,0		
	Max	16,0	16,0		

Tabelle 21: Schlagvolumen und Schlagvolumenvariation in der Kontrollgruppe

Schlagvolumen und Schlagvolumenvariation in der Interventionsgruppe - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Beginn der Op	Ende der Op	Statistischer Test	P-Wert
SV (ml/beat)	N	24	25	T-Test	NS
	Ø	76,1	77,9		
	SD	12,8	14,7		
	Median*	74,0	78,0	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1 - Q3	66,2-85,9	68,0-88,0		
	Min	50,0	51,0		
	Max	93,0	108,0		
SVV (%)	N	24	25	T-Test	NS
	Ø	9,1	8,2		
	SD	2,5	4,3		
	Median*	9,0	8,0	Wilcoxon-Mann-Whitney	0.048
	Q1 - Q3	7,8-11,0	7,0-9,0		
	Min	5,0	4,0		
	Max	15,0	27,0		

Tabelle 22: Schlagvolumen und Schlagvolumenvariation in der Interventionsgruppe

Postoperative Blutung, die einer dringenden, erneuten Intervention bedurfte

Die Tabelle 23 zeigt, dass eine dringende Revision wegen einer akuten Nachblutung bei keinem Patienten einer der beiden Gruppen notwendig wurde.

Operation: Postoperative Blutung die einer dringenden erneuten Intervention bedarf - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
	N	26 (50,0%)	26 (50,0%)	Fisher's Exakt	NS
Ja		0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Nein		26 (100,0%)	26 (100,0%)		

Tabelle 23: Operation: Postoperative Blutung die einer dringenden, erneuten Intervention bedarf

Keine Aufnahme auf der Intensivstation

Laut den Einschlusskriterien sollte eine postoperative Weiterbetreuung auf einer Intensivstation indiziert sein. Die Tabelle 24 zeigt, dass jeder Patient postoperativ auf eine Intensivstation verlegt wurde.

Operation: keine Aufnahme auf der Intensivstation - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
	N	26 (50,0%)	26 (50,0%)	Fisher's Exakt	NS
Ja		0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Nein		26 (100,0%)	26 (100,0%)		

Tabelle 24: Operation: keine Aufnahme auf der Intensivstation

Entlassung von der Intensivstation

Die Dauer der Nachbeatmung auf der Intensivstation war bei der Kontrollgruppe durchschnittlich länger als bei der Interventionsgruppe. Während die Patienten der Kontrollgruppe durchschnittlich 4,8 Stunden (+/- 10,45) nachbeatmet wurden, waren es bei den Patienten der Interventionsgruppe nur 2,40 Stunden (+/- 3,65). Dieses Ergebnis zeigt einen deutlich positiven Trend. Die gesamte Intensivverweildauer war bei der Kontrollgruppe mit 41,0 Std (+/- 52,25) durchschnittlich länger verglichen mit der Interventionsgruppe mit 30,0 Std (+/- 29,32). Dieser positive Trend ließ sich durch die Berechnung nach Wilcoxon-Mann-Whitney bei Werten mit einer starken Streubreite jedoch nicht bestätigen. Hier zeigte sich hinsichtlich der Verweildauer bei der Kontrollgruppe ein

Median von 20,8 h und bei der Interventionsgruppe ein Median der Verweildauer von 21,1 h. Bei der Betrachtung des Ergebnisses, beschränkt auf die Population der Überlebenden, ergaben sich ähnliche Werte für die Nachbeatmungszeiten und die Verweildauer (Tabelle 25).

Entlassung von der Intensivstation - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontroll- gruppe	Interventions- gruppe	Statistischer Test	P-Wert
Dauer der mechanische Beatmung während des Intensivaufenthalts (Stunden)	N	26	26		
Gesamtpopulation	Ø	4,80	2,40	T-Test*	NS
	SD	10,45	3,65		
	Median	2,20	0,41	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	0,0-4,6	0,0-3,6		
	Min	0,0	0,0		
	Max	53,0	12,4		
Dauer der mechanische Beatmung während des Intensivaufenthaltes (Stunden) Nur Überlebende	N	25	26		
	Ø	2,90	2,40	T-Test*	NS
	SD	3,64	3,65		
	Median	2,10	0,41	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	0,0-4,0	0,0-3,6		
	Min	0,0	0,0		
	Max	15,7	12,4		
Dauer des Intensivaufenthaltes (Stunden)	N	26	26		
Gesamtpopulation	Ø	41,60	30,00	T-Test*	NS
	SD	52,25	29,32		
	Median	20,80	21,10	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	18,1-41,8	18,9-23,8		
	Min	15,1	16,0		
	Max	262,0	162,0		
Dauer des Intensivaufenthaltes (Stunden) Nur Überlebende	N	25	26		
	Ø	40,60	30,00	T-Test*	NS
	SD	53,10	29,32		
	Median	20,00	21,10	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	18,0-41,7	18,9-23,8		
	Min	15,1	16,0		
	Max	262,0	162,0		

Tabelle 25: Entlassung von der Intensivstation

Die Dauer des Intensivaufenthaltes wurde anhand der Daten der Aufnahmen auf die Intensivstation und der Entlassung von der Intensivstation überprüft.

Aufnahme und Entlassung - *Intermediate Care*

In beiden Gruppen wurden Patienten nach dem Aufenthalt auf der Intensivstation auf eine Intermediate Care Station (IMC) verlegt. Auch hier zeigte sich in der Verweildauer kein positiver Trend für die Interventionsgruppe. Aus beiden Gruppen wurden jeweils zwei Patienten auf eine IMC Station verlegt. Während die Patienten der Kontrollgruppe hier durchschnittlich 35,8 h (+/- 49,6) verweilten, waren es bei den Patienten der Interventionsgruppe 72,9 h (+/- 34,1). Die bei der großen Streubreite durchgeführte Analyse nach Wilcoxon-Mann-Whitney bestätigte dieses Ergebnis (Tabelle 26).

Aufnahme und Entlassung von Intermediate Care - Deskriptiv Statistik und P-Wert					
Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
Dauer (Stunden)	N	2	2		
Gesamt	Ø	35,8	72,9	T-Test*	NA
	SD	49,6	34,1		
	Median	35,8	72,9	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	18,3-53,3	60,8-84,9		
	Min	0,7	48,7		
	Max	70,9	97,0		
Dauer (Stunden)	N	2	2		
Nur Überlebende	Ø	35,8	72,9	T-Test*	NA
	SD	49,6	34,1		
	Median	35,8	72,9	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	18,3-53,3	60,8-84,9		
	Min	0,7	48,7		
	Max	70,9	97,0		

Tabelle 26: Aufnahme und Entlassung von Intermediate Care

Aufnahme und Entlassung von der Normalstation

Bei dem Vergleich der Verweildauer beider Gruppen auf der Normalstation zeigte sich kein positiver Trend zugunsten der Interventionsgruppe. Die Patienten der Kontrollgruppe waren durchschnittlich 373,6 Stunden (+/- 238,7), die der Interventionsgruppe waren im Vergleich dazu durchschnittlich 506,8 Stunden (+/- 406,1) stationär aufgenommen. Wegen der großen Streubreite der Parameter wurde noch die Berechnung nach Wilcoxon-Mann-Whitney durchgeführt. Hiermit konnte eine längere Verweildauer der Interventionsgruppe auf Normalstation bestätigt werden (Tabelle 27), die jedoch statistisch nicht signifikant war.

Aufnahme auf und Entlassung von der Normalstation - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
Dauer (Stunden)	N	24	26		
Gesamt	Ø	373,6	506,8	T-Test*	NS
	SD	238,7	406,1		
	Median	312,6	373,7	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	236,9-419,4	284,1-623,3		
	Min	48,0	173,6		
	Max	1183,0	2157,9		
Dauer (Stunden)	N	23	26		
Nur Überlebende	Ø	387,7	506,8	T-Test*	NS
	SD	233,6	406,1		
	Median	312,8	373,7	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	254,9-431,7	284,1-623,3		
	Min	121,7	173,6		
	Max	1183,0	2157,9		

Tabelle 27: Aufnahme auf und Entlassung von der Normalstation

Postoperative Krankenhausverweildauer

Die Betrachtung der KVD zeigt keinen positiven Trend durch die Intervention. Weder für die gesamten KVD noch für die KVD, wie in den Zielen mit einem cut-off nach 28 Tagen vorgegeben, konnte ein positiver Effekt nachgewiesen werden.

Die Patienten der Kontrollgruppe waren im Durchschnitt 404,6 Stunden (+/- 268,6) in stationären Behandlung. Demgegenüber wurden die Patienten der Interventionsgruppe durchschnittlich 542,6 Stunden (+/- 415,3) stationär behandelt. Wegen der starken Streubreite der Werte wurde noch die Analyse nach Wilcoxon-Mann-Whitney durchgeführt. Hier zeigte sich mit einer Verweildauer von 354,7 Stunden im Median versus 403,7 Stunden eine deutliche Annäherung der KVD beider Gruppen. Auch bei der Betrachtung der KVD nur unter Berücksichtigung der überlebenden Patienten stellte sich ein ähnliches Ergebnis dar. Die durchschnittliche KVD der Kontrollgruppe von 433,8 Stunden (+/- 260,0) war kürzer als die KVD der Interventionsgruppe mit 542,6 Stunden (+/- 415,3). Die Berechnung nach Wilcoxon-Mann-Whitney zeigte auch hier eine deutliche Annäherung von 355,6 Stunden im Median für die Kontrollgruppe und eine KVD von 403,7 Stunden für die Interventionsgruppe. Die Ergebnisse waren nicht signifikant (Tabelle 28).

Postoperative Krankenhausverweildauer - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
Dauer (in Stunden)	N	25	26		
Gesamt	Ø	404,6	542,6	T-Test*	NS
	SD	268,6	415,3		
	Median	354,7	403,7	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	263,4-454,9	321,0-651,5		
	Min	66,3	195,5		
	Max	1391,7	2180,2		
Dauer (in Stunden)	N	23	26		
Überlebende	Ø	433,8	542,6	T-Test*	NS
	SD	260,0	415,3		
	Median	355,6	403,7	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	298,0-464,6	321,0-651,5		
	Min	162,6	195,5		
	Max	1391,7	2180,2		

Tabelle 28: Postoperative Krankenhausverweildauer

Ein Patient befand sich zum Zeitpunkt der Analyse noch in stationärer Behandlung. Dies wurde nicht in der obigen Berechnung berücksichtigt. Aus diesem Grund wird auf die nächste Tabelle verwiesen, die eine maximale KVD mit einem Cut-Off von 28 Tage (672 Stunden) hat.

Postoperative Krankenhausverweildauer mit einem cut-off nach 28 Tagen

Bei der Betrachtung der KVD mit einem cut-off nach 28 Tagen (offizielles Studienende) wurden alle Patienten erfasst. Hier ergab sich für die Kontrollgruppe eine gleiche durchschnittliche Verweildauer von 381,2 Stunden (+/- 176,9) und für die Interventionsgruppe eine durchschnittliche Verweildauer von 442,6 Stunden (+/- 158,1). Die Analyse nach Wilcoxon-Mann-Whitney ergab für die Kontrollgruppe ein Median von 355,1 Stunden und für die Interventionsgruppe 403,7 Stunden. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 29).

Postoperative Krankenhausverweildauer mit einem cut-off nach 28 Tagen- Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
Dauer (in Stunden)	N	26	26		
Gesamt	Ø	381,2	442,6	T-Test*	NS
	SD	176,9	158,1		
	Median	355,1	403,7	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	269,5-469,4	321,0-634,1		
	Min	66,3	195,5		
	Max	672,0	672,0		
Dauer (in Stunden)	N	24	26		
Überlebende	Ø	407,2	442,6	T-Test*	NS
	SD	157,7	158,1		
	Median	356,4	403,7	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	303,1-482,6	321,0-634,1		
	Min	162,6	195,5		
	Max	672,0	672,0		

Tabelle 29: Postoperative Krankenhausverweildauer mit einem cut-off nach 28 Tagen Entlassungsstatus

Von den 26 Patienten der Kontrollgruppe wurden 22 nach Hause entlassen. Zwei Patienten befanden sich bei Studienende noch in stationärer Behandlung und zwei Patienten der Kontrollgruppe sind während der Studiendauer verstorben. Von den 26 Patienten der Interventionsgruppe wurden 23 nach Hause entlassen. Zwei Patienten befanden sich nach 28 Tagen noch in stationärer Behandlung und ein Patient wurde in eine nicht näher bezeichnete Einrichtung entlassen. Keiner der Patienten der Interventionsgruppe ist verstorben (Tabelle 30).

Entlassung aus dem Krankenhaus - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
	N	26 (50,0%)	26 (50,0%)	Chi-square	NS
Noch nicht entlassen nach 28 Tage		2 (7,7%)	2 (7,7%)		
Entlassung nach Hause		22 (84,6%)	23 (88,5%)		
Pflegeheim		0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Anderes Krankenhaus		0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Tod		2 (7,7%)	0 (0,0%)		
Andere		0 (0,0%)	1 (3,8%)		

Tabelle 30: Entlassung aus dem Krankenhaus

Dauer des Intensivaufenthaltes bis zum Erreichen des „Fit-for-Discharge Score“

Für eine gute Vergleichbarkeit der Verlegungsfähigkeit von der Intensivstation wurde für jeden Patienten der FFD Score erhoben. Hier ergab sich ein deutlich positiver Trend für die Interventionsgruppe. Nach nur durchschnittlich 18,7 Stunden (+/-9,7) erreichten diese den FFD. In der Kontrollgruppe wurden hierfür 27,9 (+/-21,5) Stunden benötigt. Auch die Berechnung nach Wilcoxon-Mann-Whitney zeigte einen ähnlich positiven Trend (Tabelle 31).

Dauer des Aufenthalts bis zum Erreichen des „Fit-for-Discharge Score“- Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
Dauer in (Stunden)	N	9	9		
Gesamtpopulation	Ø	27,9	18,7	T-Test*	NS
	SD	21,5	9,7		
	Median	24,0	18,0	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	12,0-30,0	12,0-24,0		
	Min	11,0	6,0		
	Max	72,0	36,0		
Dauer in (Stunden)	N	9	9		
Überlebende	Ø	27,9	18,7	T-Test*	NS
	SD	21,5	9,7		
	Median	24,0	18,0	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	12,0-30,0	12,0-24,0		
	Min	11,0	6,0		
	Max	72,0	36,0		

Tabelle 31: Dauer des Aufenthalts bis zum Erreichen des „Fit-for-Discharge Score“

Wie zuvor definiert, waren die Patienten fit für die Entlassung auf die Normalstation, wenn die drei respiratorischen Parameter und die zwei hämodynamischen Parameter alle gemeinsam mit "Ja" überprüft wurden. Die genauen Kriterien sind der Abbildung 10 der Studienprotokolle im Anhang zu entnehmen: Formblatt 3 Intensivaufenthalt, Beatmungszeit, FFD- Score, KVD.

Maximaler und durchschnittlicher SOFA Score während des Intensivaufenthalts

Die Betrachtung des auf der Intensivstation erhobenen SOFA Scores zeigte einen positiven Trend, und zwar sowohl bei der Betrachtung des maximal ermittelten Wertes als auch bei der des durchschnittlichen Wertes. Während die Kontrollgruppe einen durchschnittlichen maximalen Score von 7,2 (+/- 4,0) erzielte, hatte die Interventionsgruppe nur einen durchschnittlichen maximalen SOFA Wert von 5,9 (+/- 3,9) (Tabelle 32). Ähnliches ergab sich auch bei der Betrachtung des durchschnittlichen SOFA Scores. Während die Kontrollgruppe einen durchschnittlichen Score von 4,9 (+/- 2,8) erzielte, hatte die Interventionsgruppe nur einen durchschnittlichen SOFA Wert von 3,8 (+/- 2,4) (Tabelle 32 und 33).

Max SOFA Score - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
Max (SOFA)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	7,2	5,9		
	SD	4,0	3,9		
	Median	7,5	5,5	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	5,0-10,0	2,2-9,8		
	Min	0,0	1,0		
	Max	14,0	13,0		

Tabelle 32: Maximaler SOFA Score

Durchschnittlicher SOFA Score - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
Ø (SOFA)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	4,9	3,8		
	SD	2,9	2,4		
	Median	5,3	3,3	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	3,1-6,6	2,0-5,5		
	Min	0,0	0,5		
	Max	13,3	8,8		

Tabelle 33: Durchschnittlicher SOFA Score

Kumulativer TISS-28 Score

Auch die Erhebung des TISS-28 Scores ergab einen positiven Trend. Während die Kontrollgruppe einen durchschnittlichen Score von 82,9 (+/-66,3) erzielte, waren es bei der Interventionsgruppe nur durchschnittlich 68,5 (+/- 47,2) (Tabelle 34).

TISS-28 Score - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
Sum (TISS)	N	26	26	T-Test*	NS
	Ø	82,9	68,5		
	SD	66,3	47,2		
	Median	58,0	56,5	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	52,0-83,8	50,5-64,0		
	Min	43,0	40,0		
	Max	330,0	284,0		

Tabelle 34: TISS-28 Score

Komplikationen

Komplikation bei der gesamten Studiengruppe, aufgeschlüsselt nach Arten

Eine genaue Betrachtung verdienen die verschiedenen Arten der aufgetretenen Komplikationen. Hier zeigte sich ein positiver, wenn auch nicht signifikanter Trend, zugunsten der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe kam es bei den 26 Patienten zu insgesamt 36 Komplikationen. Bei den Patienten der Interventionsgruppe konnten nur 17 Komplikationen beobachtet werden.

Bei der Betrachtung der infektiösen Komplikationen wurde in der Kontrollgruppe bei zwei Patienten eine Pneumonie dokumentiert, in der Interventionsgruppe nur bei einem Patienten. In der Kontrollgruppe trat bei fünf Patienten ein Harnwegsinfekt auf, jedoch bei nur zwei Patienten der Interventionsgruppe. In beiden Gruppen kam es zu je einer abdominalen Infektion. Bei sieben Patienten der Kontrollgruppe wurde ein Wundinfekt diagnostiziert, während in der Interventionsgruppe keine Wundinfektionen auftraten. Die Anzahl der Wundinfektionen unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen mit einem P-Wert von 0,0098 signifikant. Insgesamt traten 15 Infektionen bei 11 Patienten der

Kontrollgruppe auf. Bei der Interventionsgruppe konnten nur fünf Infektionen bei fünf Patienten beobachtet werden.

Bei der Betrachtung der pulmonalen Komplikationen wurden drei Ereignisse bei zwei Patienten der Kontrollgruppe und zwei Ereignisse bei zwei Patienten der Interventionsgruppe dokumentiert.

Ein Patient der Kontrollgruppe hatte einen Pleuraerguss und zwei benötigten respiratorische Unterstützung für über 24 Stunden. In der Interventionsgruppe wurden zwei Patienten mit Pleuraerguss beobachtet.

Bei zwei Patienten der Kontrollgruppe traten höhergradige Arrhythmien auf, die einer medikamentösen Behandlung bedurften. Dies trat ebenfalls bei zwei Patienten der Interventionsgruppe auf. Bei einem Patienten der Kontrollgruppe kam es zu einem akuten Myokardinfarkt, eine Asystolie wurde registriert und bei einem Patienten kam es zu einem zerebralen Insult, so dass es insgesamt zu sieben kardiovaskulären Komplikationen bei fünf Patienten der Kontrollgruppe kam. Bei der Interventionsgruppe kam es bei drei Patienten zu drei Ereignissen. Es traten zwei höhergradige Arrhythmien und ein Lungenödem auf, die einer medikamentösen Behandlung bedurften.

Bei der Betrachtung der abdominalen Komplikationen wurden drei Ereignisse bei drei Patienten beobachtet. Bei der Interventionsgruppe traten zwei Ereignisse bei zwei Patienten auf. Bei einem Patienten der Kontrollgruppe kam es zu einem akuten Nierenversagen (Tabelle 35).

Komplikation bei der gesamten Studiengruppe, aufgeschlüsselt nach der Arten - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
	# Komplikation	36	17		
	# Patienten	26	26		
Infektion / Pneumonie		2 (7,7%)	1 (3,8%)	Fisher's Exakt	NS
Infektion / Harnwegsinfekt		5 (19,2%)	3 (11,5%)	Fisher's Exakt	NS
Infektion / Abdominal		1 (3,8%)	1 (3,8%)	Fisher's Exakt	NS
Infektion / ZVK-Infekt		0 (0,0%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Infektion / Wundinfekt		7 (26,9%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	0,0098
Infektion		15 / 11 (42,3%)	5 / 5 (19,2%)	Fisher's Exakt	NS
Lungenembolie		0 (0,0%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Pleuraerguss		1 (3,8%)	2 (7,7%)	Fisher's Exakt	NS
Pneumothorax		0 (0,0%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Respiratorische Unterstützung > 24h (exklusive des ARDS)		2 (7,7%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Akutes Lungenversagen		0 (0,0%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Pulmonal		3 / 2 (7,7%)	2 / 2 (7,7%)	Fisher's Exakt	NS
Arrhythmien, die medikamentöse Therapie benötigen		2 (7,7%)	2 (7,7%)	Fisher's Exakt	NS
Hypotension, die medikamentöse Therapie benötigen		2 / 1 (3,8%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Akutes Lungenödem		0 (0,0%)	1 (3,8%)	Fisher's Exakt	NS
Akuter Myokardinfarkt		1 (3,8%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Herzstillstand (exklusive des letalen Ausgangs)		1 (3,8%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Cerebrovaskulärer Insult		1 (3,8%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Kardiovaskulär		7 / 5 (19,2%)	3 / 3 (11,5%)	Fisher's Exakt	NS
Ileus		1 (3,8%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Obere GI-Blutung		0 (0,0%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Anastomosen		2 (7,7%)	2 (7,7%)	Fisher's Exakt	NS
Insuffizienz					
Abdominal		3 / 2 (7,7%)	2 / 2 (7,7%)	Fisher's Exakt	NS
Koagulopathie		0 (0,0%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Nierenversagen		2 (7,7%)	1 (3,8%)	Fisher's Exakt	NS
Andere		6 (23,1%)	4 (15,4%)	Fisher's Exakt	NS

Tabelle 35: Komplikation bei der gesamten Studiengruppe, aufgeschlüsselt nach der Arten

Komplikationen, aufgeschlüsselt nach Arten, bezogen auf Patienten mit zumindest einer Komplikation

In der folgenden Tabelle beziehen sich die prozentualen Anteile auf das Patientenkollektiv, das zumindest eine Komplikation erlitt. Bei der Betrachtung von Patienten, die zumindest eine Komplikation aufwiesen, zeigte sich, dass bei 16 Patienten der Kontrollgruppe insgesamt 36 Komplikationen auftraten, wohingegen bei nur 12 Patienten der Interventionsgruppe zumindest eine Komplikation auftrat. Auch traten in der Interventionsgruppe mit nur 17 Komplikationen insgesamt weniger Komplikationen auf. Die genaue Aufschlüsselung nach Art der Komplikation ist der Tabelle 36 zu entnehmen.

Komplikationen aufgeschlüsselt nach Arten, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv (außer Patienten die keine Komplikation erlitten) - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
	#				
	Komplikationen	36	17		
	# Patienten	16	12		
Infektion / Pneumonie		2 (12,5%)	1 (8,3%)	Fisher's Exakt	NS
Infektion / Harnwegsinfekt		5 (31,2%)	3 (25,0%)	Fisher's Exakt	NS
Infektion / Abdominal		1 (6,2%)	1 (8,3%)	Fisher's Exakt	NS
Infektion / ZVK-Infekt		0 (0,0%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Infektion / Wundinfekt		7 (43,8%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	0,010
Infektion		15 / 11 (68,8%)	5 / 5 (41,7%)	Fisher's Exakt	NS
Lungenembolie		0 (0,0%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Pleuraerguss		1 (6,2%)	2 (16,7%)	Fisher's Exakt	NS
Pneumothorax		0 (0,0%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Respiratorische Unterstützung > 24h (exklusive des ARDS)		2 (12,5%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Akutes Lungenversagen		0 (0,0%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Pulmonal		3 / 2 (12,5%)	2 / 2 (16,7%)	Fisher's Exakt	NS
Arrhythmien, die medikamentöse Therapie benötigen		2 (12,5%)	2 (16,7%)	Fisher's Exakt	NS
Hypotension, die medikamentöse Therapie benötigen		1 (6,2%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Akutes Lungenödem		0 (0,0%)	1 (8,3%)	Fisher's Exakt	NS
Akuter Myokardinfarkt		1 (6,2%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Herzstillstand (exklusive des letalen Ausgangs)		1 (6,2%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Cerebrovaskulärer Insult		1 (6,2%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Kardiovaskulär		7 / 5 (31,2%)	3 / 3 (25,0%)	Fisher's Exakt	NS
Ileus		1 (6,2%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Obere GI-Blutung		0 (0,0%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Anastomosen		2 (12,5%)	2 (16,7%)	Fisher's Exakt	NS
Insuffizienz					
Abdominal		3 / 2 (12,5%)	2 / 2 (16,7%)	Fisher's Exakt	NS
Koagulopathie		0 (0,0%)	0 (0,0%)	Fisher's Exakt	NS
Nierenversagen		2 (12,5%)	1 (8,3%)	Fisher's Exakt	NS
Andere		6 (37,5%)	4 (33,3%)	Fisher's Exakt	NS

Tabelle 36: Komplikationen aufgeschlüsselt nach Arten, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv (außer Patienten die keine Komplikation erlitten)

Falls der Formbogen 8 nicht vollständig ausgefüllt war, wurde davon Ausgegangen, dass dieser Patient keine Komplikation erlitt. Die Prozentangabe bezieht sich jeweils auf die gesamte Teilnehmerzahl je Gruppe.

Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit zumindest einer Komplikation

Einen positiven Trend zugunsten der Interventionsgruppe ließ sich auch bei der Betrachtung des Anteil der Patienten mit zumindest einer Komplikation verzeichnen. Bei 16 Patienten der 26 Patienten der Kontrollgruppe trat zumindest eine Komplikation auf. Dies entspricht einem Anteil von 61,5%. Bei 10 Patienten traten keine Komplikationen auf, dies entspricht einem Anteil von 38,5%. Bei der Interventionsgruppe traten bei nur 12 der 26 Patienten (einem Anteil von 46,2%) Komplikationen auf. Bei 14 Patienten (einem Anteil von 53,8%) traten keine Komplikationen auf.

Primärer Endpunkt: prozentualer Anteil der Patienten, die zumindest eine Komplikation aufwiesen - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
	N	26 (50,0%)	26 (50,0%)	Fisher's Exakt	NS
Zumindest 1 Komplikation		16 (61,5%)	12 (46,2%)		
Keine Komplikation		10 (38,5%)	14 (53,8%)		

Tabelle 37: Primärer Endpunkt: prozentualer Anteil der Patienten, die zumindest eine Komplikation aufwiesen

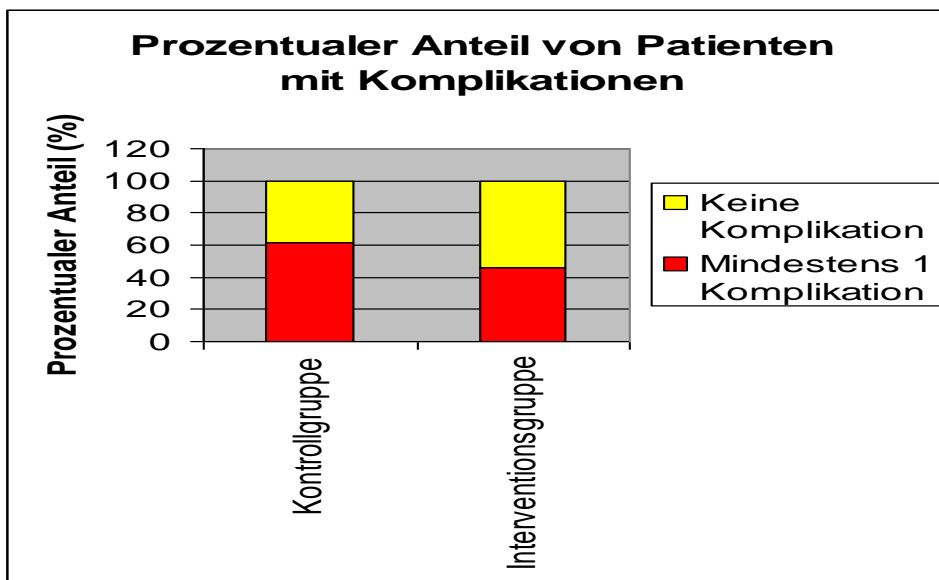


Abbildung 7: Prozentualer Anteil von Patienten mit Komplikationen

Anzahl der Komplikationen der gesamten Studiengruppe

Die Anzahl der Komplikationen, bezogen auf die Studiengruppe, war in der Interventionsgruppe mit 0,65 pro Patient im Durchschnitt niedriger als in der Kontrollgruppe mit 1,42 Komplikationen pro Patient. Dieser positive Trend ließ sich auch in der Wilcoxon-Mann-Whitney-Analyse bestätigen. Die Patienten ohne Komplikationen wurden in die Analyse mit einem Wert von 0 betrachtet

Anzahl der Komplikationen (gesamte Studiengruppe) - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
Anzahl der Komplikationen	N	26	26		
	Ø	1,40	0,65	T-Test*	NS
	SD	1,94	0,85		
	Median	1,0	0,0	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	0,0-2,0	0,0-1,0		
	Min	0,0	0,0		
	Max	9,0	3,0		

Tabelle 38: Anzahl der Komplikationen (gesamte Studiengruppe)

Anzahl der Komplikationen für die gesamte Studiengruppe, die zumindest eine Komplikation auswies

Auch bei der Betrachtung der Anzahl von Komplikationen in dem Patientenkollektiv, das zumindest eine Komplikation aufwies, zeigte sich ein positiver Trend zugunsten der Interventionsgruppe. Hier gab es insgesamt 12 Patienten, die durchschnittlich 1,42 (+/- 0.67) Komplikationen aufwiesen. In der Kontrollgruppe hatten 16 Probanden im Durchschnitt 2,25 Komplikationen (+/- 2,05). Auch die durchgeführte Wilcoxon-Mann-Whitney-Analyse bestätigte diesen Trend (Tabelle 39).

Anzahl der Komplikationen für die gesamte Studiengruppe, die mindestens eine Komplikation aufwies. - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
Anzahl der Komplikationen	N	16	12		
	Ø	2,20	1,40	T-test*	NS
	SD	2,05	0,67		
	Median	2,0	1,0	Wilcoxon-Mann-Whitney	NS
	Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0		
	Min	1,0	1,0		
	Max	9,0	3,0		

Tabelle 39: Anzahl der Komplikationen für die gesamte Studiengruppe, die mindestens eine Komplikation aufwies

Gründe für das Versterben

Insgesamt verstarben zwei Patienten aus der Kontrollgruppe während des Studienintervalls. Ein Patient verstarb aufgrund eines Multiorganversagens, der andere aufgrund eines akuten Lungenversagens (Tabelle 40).

Gründe für das Versterben - Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe
	N	2	0
Multiorganversagen		1	0
Akutes Kreislaufversagen		0	0
Akutes Lungenversagen		1	0
Akuter Myokardinfarkt		0	0
Cerebrovaskulärer Insult / Hämorrhagisch		0	0
Cerebrovaskulärer Insult / Okklusion		0	0
Lungenembolie		0	0
Massive Blutung		0	0
Nicht bekannt		0	0
Andere		0	0

Tabelle 40: Gründe für das Versterben

Gründe für den Studienaustritt der Patienten

24 Probanden (92,3%) der Kontrollgruppe sind regulär aus der Studie ausgetreten, entweder bei der Entlassung aus dem Krankenhaus oder am 28. Tag nach Studienbeginn. Zwei Patienten (7,7%) sind verstorben und deswegen aus der Studie herausgenommen worden. 25 Probanden (96,2%) der Interventionsgruppe sind regulär aus der Studie ausgetreten, entweder bei der Entlassung aus dem Krankenhaus oder am 28. Tag nach Studienbeginn. Ein Proband (5,6%) ist aus nicht näher bezeichneten Gründen ausgetreten (Tabelle 41).

Gründe für den Studienaustritt der Patienten- Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
	N	26 (50,0%)	26 (50,0%)		
Ausschluss aus medizinischen Gründen		0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Rückzug der Einverständniserklärung		0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Tod		2 (7,7%)	0 (0,0%)		
Entlassung aus dem Krankenhaus oder am 28. Tag nach Studienbeginn		24 (92,3%)	25 (96,2%)		
Andere		0 (0,0%)	1 (3,8%)		

Tabelle 41: Gründe für den Studienaustritt der Patienten

Überlebende Patienten, 28 Tage nach Studienbeginn

28 Tage nach Studienbeginn waren 24 Probanden (92,3%) der Kontrollgruppe am Leben, zwei Probanden (7,7%) waren verstorben. In der Interventionsgruppe waren 26 Probanden (100%) am Leben. Die Probanden, die vor dem 28. Tag aus der Studie ausgetreten waren, wurden als „am Leben“ gezählt (Tabelle 42).

Überlebende Patienten, 28 Tag nach Studienbeginn- Deskriptive Statistik und P-Wert

Variable	Statistik	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Statistischer Test	P-Wert
	N	26 (50,0%)	26 (50,0%)		
Ja + Unbekannt		24 (92,3%)	26 (100,0%)		
Nein		2 (7,7%)	0 (0,0%)		

Tabelle 42: Überlebende Patienten, 28 Tag nach Studienbeginn

Signifikante Ergebnisse zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe

- Wundinfektion: 7 versus 0 (p <0,01)

Ergebnisse, die einen positiven Trend für die Interventionsgruppe zeigten

- Patienten mit Komplikationen: 10 (45,5%) versus 3 (16,7%), ns
- Anzahl an Komplikationen pro Patient: 1,40 versus 0,65, ns
- Beatmungsdauer auf Intensivstation: 4,9 Std. versus 2,7 Std., ns

- Dauer des Intensivaufenthalts: 39,7 Std. versus 22,7 Std., ns
- SOFA Score: 7,2 versus 5,4, ns
- TISS-28 Score: 78,9 versus 55,6, ns

Es wird jeweils der Wert der Kontroll-, dann der der Interventionsgruppe genannt.

Ergebnisse, die keinen positiven Trend zeigten

- Krankenhausverweildauer: 373,8 Stunden versus 420,4 Stunden, ns

Es wird jeweils der Wert der Kontroll-, dann der der Interventionsgruppe genannt.

Diskussion

Zusammenfassung der Zielsetzung und der wichtigsten Ergebnisse

Das Ziel dieser ersten prospektiv randomisierten Multicenter-Pilot-Studie war es zu zeigen, dass eine frühe zielgerichtete und protokollbasierte Optimierung des Volumenstatus zu einer verminderten Komplikationsrate nach chirurgischen Hochrisikoeingriffen führen und so auch die Behandlungsdauer reduzieren und Behandlungskosten einsparen kann.

Das zielgerichtete Volumenmanagement basiert auf der Verwendung eines Flüssigkeits-Algorithmus unter Einbeziehung der flussbasierten Zielparameter SV und SVV, gemessen mittels eines minimalinvasiven erweiterten hämodynamischen Monitorings, dem FloTrac™/Vigileo™-System.

Es zeigte sich, dass das mittels FloTrac™/Vigileo™-System gesteuerte zielgerichtete Volumenmanagement zu einer Reduktion der Komplikationsrate beitragen konnte. Insbesondere nahm die Anzahl der Wundinfektionen in der Interventionsgruppe signifikant ab. Auch die Beatmungsdauer auf der Intensivstation und die Dauer des Intensivaufenthalts konnte tendenziell verringert werden. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Pilot-Studie konnte noch kein signifikanter Unterschied in der KVD nachgewiesen werden.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen, die in den letzten Jahren in der Literatur veröffentlicht wurden. Bisher konnten zahlreiche Studien einen positiven Trend aufzeigen, die eine zielgerichtete, individuelle Volumentherapie, gesteuert mittels eines erweiterten hämodynamischen Monitorings, bei Hochrisikopatienten untersucht haben. [41]

Klinischer Stellenwert und möglicher Benefit hinsichtlich einer Outcome-Verbesserung der zielgerichteten Volumentherapie in der Hochrisikochirurgie

Obwohl in den letzten 20 Jahren von verschiedenen Forschungsgruppen immer wieder Daten veröffentlicht wurden, die einen positiven Effekt der zielgerichteten Volumentherapie mittels eines erweiterten hämodynamischen Monitorings im perioperativen Setting nahe legten, konnte sich dieses Verfahren bis heute nur in Großbritannien etablieren, wo der Einsatz eines erweiterten hämodynamischen Monitorings in den neuen Leitlinien des National Institut for Health and Clinical Excellence aufgenommen wurde. Hierzulande wird

trotz der vorliegenden positiven Studienergebnisse selten routinemäßig ein erweitertes hämodynamisches Monitoring perioperativ eingesetzt. Dieses gilt insbesondere bei Hochrisikopatienten, die ein ausgeprägtes Vorerkrankungsprofil mit sich bringen und sich einem Hochrisikoeingriff unterziehen müssen. Eine Erklärung dafür liegt möglicherweise darin begründet, dass die bisher erschienenen Studien eher kleine Patientenkollektive untersucht wurden, die als Singlecenterstudien konzipiert waren. [33] Ungeachtet dessen, dass die Infusionstherapie einen deutlichen Einfluss auf die postoperative Morbidität und Mortalität hat, entspricht die heutige Praxis immer noch nicht hinreichend der evidenzbasierten Medizin, sondern richtet sich auch häufig noch nach „Gewohnheiten“ und „Expertenmeinungen“.

So ist es nicht überraschend, dass laut einer Umfrage aus dem Jahr 2007 durch Kastrup et al. (Deutsches Herzzentrum Berlin) immer noch vor allem invasiv gemessene Drücke zur Volumensteuerung auf deutschen Intensivstationen herangezogen werden. So wurde erhoben, dass zu 87% der ZVD und zu 84% der MAP zur Volumensteuerung von Medizinern auf Intensivstationen herangezogen wird [42]. Insgesamt muss jedoch festgestellt werden, dass bei der Volumentherapie auf deutschen Intensivstationen in den letzten Jahren immer häufiger dynamische Vorlastparameter Verwendung finden, die mittels eines erweiterten hämodynamischen Monitorings gemessen werden. Die Empfehlung der 2010 aktualisierten S3-Leitlinie „Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten - Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf-Therapie“ für ein zielgerichtetes Volumenmanagement zur Vorlastoptimierung bei Linksherzversagen hat bereits in die intensivmedizinischen Behandlung kardiochirurgischer Patienten Einzug gehalten. [43] Im perioperativen Setting hat sich eine zielgerichtete Volumentherapie bisher noch nicht als Standardverfahren durchgesetzt. Allerdings sind in den letzten 15 Jahren immer wieder Studien erschienen, die einen positiven Einfluss der zielgerichteten Volumentherapie auf Morbidität und eine verkürzte KVD zeigen konnten.

Die meisten der bisher erschienen Studien maßen mit Hilfe des transösophagealen Dopplers minimal-invasiv Veränderungen des Herzzeitvolumens und des Schlagvolumens. Es ist aber davon auszugehen, dass sich auch andere minimal-invasive Herzzeitvolumenmessungen für ein zielgerichtetes, algorithmusbasiertes Volumenkonzept eignen.

Die bereits 1995 von Mythen et al. verfasste prospektive, randomisierte Studie konnte zeigen, dass Volumenboli von Kolloiden, gesteuert durch die Veränderung des mittels

Ösophagusdoppler gemessenen Schlagvolumens in der Untersuchungsgruppe von kardiochirurgischen Patienten zu einer signifikanten Reduktion einer Darmhypoperfusion führte und sich auch die KVD, die Intensivverweildauer sowie die Komplikationsrate reduzieren ließen [44]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Sinclair et al. in einer 1997 erschienenen Studie, die 40 Patienten zur Osteosynthese nach proximaler Femurfraktur untersuchten. Das intraoperative intravasale Volumenloading zur Maximierung des SV, gemessen mit Hilfe eines Ösophagusdoppler, führte zu einer schnelleren postoperativen Erholung sowie zu einer signifikanten Reduktion der KVD [45]. Auch weitere Studien konnten zeigen, dass eine zielgerichtete Volumentherapie die postoperative Morbidität und die KVD reduzieren kann [28, 46-47].

In den letzten Jahren sind zahlreiche Metaanalysen zum Thema der zielgerichteten Volumentherapie erschienen, die alle gemeinsam einen Vorteil des Einsatzes eines hämodynamischen Monitorings gekoppelt an ein Therapiekonzept darlegen [3, 30-31, 33-34, 48-49]. Essentiell scheint hierbei auch ein frühzeitiger Beginn der hämodynamischen Optimierung zu sein [31]. Bei Betrachtung der Metaanalysen zeichnet sich ab, dass insbesondere die Hochrisikopatienten von einer zielgerichteten Volumentherapie profitieren [30, 33]. Das Konzept scheint sich vor allem positiv auf die postoperative Infektionsrate, die Rate an postoperativ aufgetretenen Pneumonien, sowie die Darmmotilität auszuwirken [3, 34]. Zusammenfassend lässt sich, dass in den verschiedenen Metaanalysen eine reduzierte Morbidität und Letalität zu verzeichnen ist. Die 2010 erschienene Metaanalyse von Hamilton et al. konnte darlegen, dass der Einsatz eines hämodynamischen Monitorings, gekoppelt mit einer zielgerichteten Therapie, zu einer Reduktion von Mortalität und Morbidität im operativen Bereich beitragen kann. Es konnten 29 Studien identifiziert werden, in denen bei 23 auch die postoperativen Komplikationen erhoben wurden. Insgesamt wurden in den 29 Studien 4805 Patienten untersucht. Die Gesamtmortalität lag bei 7,6%. Beim Einsatz von hämodynamischen Interventionen konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität beobachtet werden ($P = 0,0002$). Auch die postoperative Komplikationsrate ließ sich durch den Einsatz eines hämodynamischen Monitorings, gekoppelt an Therapievorgaben signifikant senken.

Bei der Betrachtung von Patienten mit niedrigerem Risikoprofil konnte zwar keine Reduktion der Mortalität beobachtet werden, wohl aber eine Reduktion der Morbidität. Der Benefit lässt sich nicht an einem bestimmten hämodynamischen Monitoring festmachen, denn

sowohl für den Pulmonal-Arterien-Katheter als auch für alle alternativen, weniger invasiven Verfahren lässt sich das Ergebnis bestätigen. Insgesamt handelt es sich allerdings bei den untersuchten Studien um solche mit kleinen Fallzahlen und Singlecenterstudien. Auch die Qualität der Studien ist meist nicht sehr hoch [33].

Es ist nicht verwunderlich, dass die aktuelle Studienlage kontrovers diskutiert wird und die Frage aufgekommen ist, ob die hervorragenden Ergebnisse, die in kleineren Singlecenterstudien beschrieben wurden, auch wirklich in größeren Multicenterstudien reproduzierbar sind [50].

Bei der von uns durchgeführten Studie handelt es sich um die erste prospektiv randomisierte Multicenterstudie, die das Outcome von Patienten bewertet, die einen Hochrisikoeingriff und eine zielgerichtete Volumentherapie mittels minimalinvasivem hämodynamischen Monitorings erhalten.

Die aktuelle Studienlage

Patienten, bei denen ein Hochrisikoeingriff durchgeführt wird, stellen einen sehr großen Anteil derjenigen Patienten dar, die nach einem chirurgischen Eingriff Komplikationen erleiden. Sie sind zahlenmäßig hauptverantwortlich für die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität. Pearce et al. beschrieb in einer Metaanalyse, dass der Prozentsatz der Patienten mit Hochrisikoeingriffen in Großbritannien nur 12,5 % beträgt, dieser jedoch mehr als 83% der Todesfälle ausmacht [51]. In einer Vielzahl an kleineren Singlecenterstudien gibt es überzeugende Hinweise, dass ein zielgerichtetes Therapiekonzept sowohl die Mortalität als auch die Morbidität reduzieren kann. Es scheint keinen Unterschied zu geben, welches Monitorverfahren zur Anwendung kommt, oder welche Zielvorgaben ausgewählt werden [33]. In einer 15-Jahre Follow-Up-Studie konnte eine Verlängerung des Langzeitüberlebens von Patienten, die eine hämodynamische Optimierung durch ein perioperatives zielgerichtetes Volumenregime erhielten, nachgewiesen werden. Hier konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine zielgerichtete Therapie erhielten, im Durchschnitt drei Jahre länger lebten als die Vergleichsgruppe [52].

Diese beeindruckenden Ergebnisse wurden leider bisher nur in einer Vielzahl von kleineren Singlecenterstudien erzielt. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse in größeren Multicenterstudien steht bisher noch aus.

In den letzten Jahren konnte belegt werden, dass ein minimalinvasives Monitoring, wie es in der vorliegenden Studie eingesetzt wurde, ineffektiv ist, wenn es nicht mit einem Behandlungs-Algorithmus gekoppelt wird. Ohne den Behandlungs-Algorithmus ließ sich keine Verbesserung der Hämodynamik oder des Outcomes von Intensivpatienten erzielen [53]. Bisher gibt es nur eine weitere Multicenterstudie, die zum Ziel hatte, die Sauerstoff-Extraktionsrate unter 27 % zu halten, und die zeigen konnte, dass sich damit eine niedrigere Morbidität erzielen lässt. Donati et al. konnten nachweisen, dass sich durch die Optimierung der Sauerstoffextraktionsrate die Anzahl der Patienten mit Organversagen reduzieren ließ und auch die Krankenhausverweildauer signifikant kürzer war. Eine Verbesserung der Gesamtsterblichkeit ließ sich jedoch nicht erzielen[54]. In unserer Studie wurden zwar mit der Optimierung der SVV und des SV andere Zielvorgaben verfolgt, jedoch ist es die zweite Multicenterstudie, die durch ein individualisiertes Flüssigkeitsregime eine signifikante Reduktion von Wundinfektionen erzielen konnte. Als Trend zeichnete sich auch eine Reduktion von postoperativen Organversagen und ein Einsparen an Ressourcen ab. Zudem handelt es sich um die erste Multicenterstudie, die durch den Einsatz eines minimalinvasiven Monitoring in Kombination mit einem Flüssigkeitsalgorithmus einen positiven Effekt auf das Outcome der Patienten zeigen konnte.

Das Volumenmanagement ist das Kernstück der zielgerichteten Therapie zur Optimierung der Vorlast. Seitdem eine exzessive Volumentherapie im Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität[55-56] identifiziert werden konnte, rückt eine individualisierte Therapie immer mehr in den Vordergrund.

Wird das individuelle Ansprechen auf Volumengaben betrachtet, erwiesen sich dynamische Veränderungen der arteriellen Druckkurve, wie beispielsweise die PPV, die systolischen Druckvariationen und die SVV als hilfreich. Der physiologisch relevanteste Parameter im Hinblick auf das individuelle Ansprechen auf Volumengabe scheint die SVV zu sein.

In der vorliegenden Studie wurde ein Optimierungs-Algorithmus erstellt, der sich vor allem auf die SVV unter Einbeziehung des SV stützt, um die individuelle Frank-Starling-Kurve des jeweiligen Patienten abschätzen zu können. Anhand dieser patientenindividuellen linksventrikulären Funktionskurve wurden intermittierend Volumenboli verabreicht.

Die Gesamtcompliance in Bezug auf das Studienprotokoll lag nur bei 75%. Der Hauptgrund für das Abweichen vom Protokoll war wahrscheinlich die Schwierigkeit bei der Durchführung, denn der Anästhesist hatte für eine erfolgreiche Intervention nur ein kurzes

Zeitfenster von 10 Minuten. Ein weiterer Grund war vielleicht der Zweifel des durchführenden Anästhesisten an der Notwendigkeit eines weiteren Flüssigkeitsbolus, auch wenn es das Protokoll vorsah. Dies lässt die vermuten, dass die Resultate noch besser ausgefallen wären, wenn die Anästhesisten dem Protokoll strikter gefolgt wären.

Entgegen der primären Erwartung wurde in der vorliegenden Studie die Hämodynamik kaum von der Flüssigkeitsoptimierung beeinflusst, obwohl diese als der vermeintlich entscheidende Faktor in der Verbesserung des Outcomes vermutet wurde. Das lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass das verabreichte Gesamtvolumen in beiden Gruppen sehr ähnlich war. Inzwischen ist bekannt, dass vor allem der Zeitpunkt der jeweiligen Volumengabe entscheidend ist: „The right amount at the right time“ [25]. So konnte festgestellt werden, dass die Patienten der Interventionsgruppe die Flüssigkeitsboli früher erhielten, was vermutlich zu einer besseren, weil früheren Optimierung der Gewebedurchblutung führt. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Studien. Rivers et al. konnten in einer größeren Studie mit 263 Patienten zeigen, dass gerade eine frühzeitige zielgerichtete Volumentherapie bei der Therapie von Patienten mit einer schweren Sepsis oder im septischen Schock im Hinblick auf das Outcome signifikante Vorteile bietet [57].

Des Weiteren war zu beobachten, dass zu Beginn der Operation bei beiden Gruppen die SVV bereits unter der Therapieschwelle von 10 % lag und dass am Ende der Operation nur ein sehr kleiner Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe zu vermerken war. So ist davon auszugehen, dass auch die Standardtherapie in der Kontrollgruppe in den durchführenden Kliniken nahezu optimal war. Wahrscheinlich führt eine zielgerichtete Volumentherapie zu einer weiteren Reduktion von Komplikationen in Kliniken, in denen die Standardtherapie nicht so aufwendig ist wie in unseren Studienzentren. Zudem kann man sicherlich von einem studienbedingten Bias ausgehen, d.h., dass auch die Kontrollgruppe von den Studienbedingungen im Sinne einer besseren Therapie profitiert hat.

Bei der Betrachtung des primären Studienziels (prozentualer Anteil der Patienten mit wenigstens einer Komplikation im postoperativen Verlauf), war der Vorteil der Studiengruppe fast größer als erwartet. Wenn die Ergebnisse dieser Pilotstudie als Grundlage zur Kalkulation der Fallzahl dienen, bräuchte man 232 Patienten um zu signifikanten Ergebnissen zu kommen. Als sehr interessant ist die signifikante Reduktion von Wundinfektionen bei Patienten mit zielgerichteter Volumentherapie (0 versus 7) zu werten.

Gerade die hämodynamische Optimierung führt zu einer besseren Gewebedurchblutung und verringert so das Risiko von Wundinfektionen. Dalfino et al. konnten in ihrer systematischen Literaturübersicht und Metaanalyse zeigen, dass eine frühe zielgerichtete Volumentherapie zu einer Reduktion von postoperativen Infektionen führt und bei Hochrisikopatienten dringend zu empfehlen ist. In der Studie konnten 26 randomisiert, kontrollierte Studien ausgewertet werden die insgesamt 4188 Patienten einschlossen. Es handelte sich bei allen Studien um Untersuchungen zur zielgerichteten Volumentherapie bei großen chirurgischen Eingriffen, insbesondere im Hinblick auf die Anzahl der aufgetreten Infektionen.

Ein weiteres positives Ergebnis der vorliegenden Studie konnte bei der Erhebung des Pflegeaufwands gemessen mittels des TISS-28 Scores festgestellt werden. Hier konnten gezeigt werden, dass es im Trend zu einer deutlichen Reduktion des kumulativen Scores um 17% gekommen ist. Durch die Verbesserung des TISS-28 Scores können pflegerische Ressourcen eingespart werden und so natürlich auch die Kosten der Intensivtherapie reduziert werden. Diese Kosteneinsparungen können sehr wahrscheinlich die höheren Kosten für den Einsatz eines erweiterten hämodynamischen Monitorings ausgleichen.

Bei der Betrachtung des SOFA- Scores konnte ebenfalls einen positiven Trend beobachtet werden. Es kam bei den Hochrisikopatienten, die ein zielgerichtetes Volumenmanagement erhielten, zu einer Reduktion des höchsten Scores um 18%. Sowohl der höchste als auch der mittlere Score korrelierte sehr gut mit der Prognose der Patienten und kann durch die Erhebung von sechs einfachen physiologischen Parametern die Organfunktion gut widerspiegeln[58].

Ob die Reduktion des SOFA- Scores letztendlich zu einer Reduktion der Mortalität führt, müsste noch in einer Studie mit einer größeren Fallzahl bewiesen werden. Allerdings starben von unseren 52 Patienten nur zwei innerhalb des Beobachtungszeitraums von 28 Tagen. Das entspricht 3,8%, was sehr gut mit der in der Literatur angebenen Mortalität von Hochrisikopatienten, von 3,7% (Cholezystektomien) bis 8.9% (Ösophagusresektionen) übereinstimmt. Beide Todesfälle wurden in der Kontrollgruppe verzeichnet, so dass der SOFA- Score auch in der vorliegenden Studie ein guter Prädiktor für die Sterblichkeit war [59].

Sinnvoll für das Setting der zielgerichteten Volumentherapie. Das FloTrac/Vigileo-System im Vergleich mit anderen Systemen: PiCCO, Ösophagusdoppler

In den meisten bisher publizierten Studien, die eine zielgerichtete intraoperative Volumentherapie mittels erweiterter nicht-invasiver hämodynamischer Überwachung untersuchten, wurde ein aortalen Doppler zur Steuerung der Volumengabe und damit zur Optimierung des SV eingesetzt. Der Vorteil dieses Verfahrens ist die relativ einfache Handhabung und die Unabhängigkeit des Verfahrens von zusätzlichen invasiven Kathetern. Eine Ultraschallsonde wird oral oder nasal bis auf Höhe der Aorta descendens in den Ösophagus eingeführt, welche dann mittels Dopplerprinzip den pulsatilen Blutfluss in der Aorta misst. Der Nachteil bei diesem Verfahren ist, dass die Sonde bei wachen Patienten schlecht toleriert wird, insbesondere wenn die Sonde oral platziert wird, und dass die Sonde bei Lagewechseln leicht verrutscht und neu platziert werden muss. Einige Studien konnten zunächst eine hohe Zuverlässigkeit der Messwerte im Vergleich zum Pulmonalarterien-Katheter belegen [45-46]. Jedoch scheint die Qualität der Messwerte stark mit der Erfahrung des Anwenders dieses Verfahrens zu korrelieren. Dies legt die Vermutung nah, dass die transösophageale Dopplersonographie doch nicht so leicht durchzuführen ist, wie zunächst angenommen. Diese Vermutung wird auch durch die Studie von Lefrant et. al unterstützt, in der nachweisen werden konnte, dass die Qualität des Dopplersignals mit der Erfahrung des Anwenders korreliert[60]. In den zahlreichen klinischen Studien, die einen eindeutigen ein eindeutiger positiven Effekt durch die zielgerichtete Volumentherapie mittels Monitoring durch Ösophagusdoppler und daraufhin folgender Optimierung des intravasalen Volumens gezeigt werden konnten, ist davon auszugehen, dass die Anwender mit dem Verfahren vertraut waren. Bei weniger geübten Anwendern könnten die Ergebnisse möglicherweise nicht so eindeutig sein. Eine Limitation des Ösophagusdopplers stellt auch der Patient mit Ösophagusvarizen dar, da ein Einführen der Sonde eine Blutung hervorrufen könnte. Im Vergleich ist die kontinuierliche und autokalibrierte Messung flussbasierter Parameter mittels arterieller Druckkurvenanalyse unabhängig vom Anwender.

Die Pulskonturanalyse mit dem „Puls Contour Cardiac Output“ PiCCO hat in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Insbesondere als hämodynamisches Monitoringverfahren zur Steuerung der Volumentherapie auf Intensivstationen hat sich das PiCCO-System vor allem im deutschen Sprachraum durchgesetzt. Die Korrelation mit dem

PAK ist sehr gut validiert und in zahlreichen klinischen Studien belegt[61-63]. Trotzdem gibt es nur wenige Studien, die sich mit dem Einsatz des PiCCO-Systems im operativen Setting befassen. Dies ist wohl in der Invasivität des Verfahrens begründet, das sowohl einen zentralvenösen als auch einen speziellen, meist femoralarteriellen Katheter benötigt[2].


Das in unserer Studie eingesetzte System zur intraoperativen Volumentherapiesteuerung, der FloTrac™-Sensor und Vigileo™-Monitor (Edwards Lifesciences, Irvine, United States), bedient sich im Wesentlichen der Methode der arteriellen Druckkurvenanalyse zur HZV-Messung. Der Vorteil dieses Verfahrens ist die sehr einfache Handhabung. Der FloTrac™-Sensor kann an jede schon liegende arterielle Kanüle angeschlossen werden. Es ist keine externe Kalibrierung notwendig, sondern es erfolgt eine minütliche interne Autokalibration. Damit ist das System von der Erfahrung des Anwenders unabhängig. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass kein zusätzlicher Katheter notwendig ist, insbesondere kann auf einen zentralvenösen Katheter verzichtet werden. So ist das Verfahren als wenig invasiv zu betrachten und schont den Patienten.

Zusammenfassung

Die Bewertung der Ergebnisse der vorliegenden Multicenterstudie ist insgesamt sehr ermutigend. Durch eine zielgerichtete Volumentherapie konnte unter Optimierung des SV und der SVV -gemessen mittels minimalinvasivem Monitoring - eine signifikante Reduktion von Wundinfektionen erzielen. Auch ergaben sich Hinweise darauf, dass dieses Therapiekonzept zu einer Reduktion von Organversagen führen kann. Weiterhin sind Anhaltspunkte zu erkennen, dass durch den perioperativen Einsatz eines minimalinvasiven Monitorings letztendlich postoperative Ressourcen eingespart und so Kosten reduziert werden können, selbst wenn durch die Installation des Interventionssystems und die Einweisung der Mitarbeiter zusätzliche Kosten entstehen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Studien und sollten auf jeden Fall in einer größeren Studie verifiziert werden, so dass ein sinnvoll eingesetztes, minimalinvasives Monitoring, gekoppelt mit einem zielorientierten Optimierungsprotokoll, in der perioperativen Behandlung von chirurgischen Hochrisikopatienten langfristig etabliert werden kann.

Anhang

Studienprotokolle

 Edwards Lifesciences		GIFT STUDY Study Number 2008-03	
Edwards Lifesciences LLC One Edwards Way Irvine, CA 92614-5686		FORM 1 STUDY INITIATION / CLINICAL BASELINE	
		Page 1 of 2	
Subject Study ID 2 · 0 · 0 · 8 · 0 · 3		Site ID _____	

1. Inclusion Criteria
Candidates for this study must have ALL of the following checked "Yes" to be eligible for enrollment.

NO	YES	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ASA III or IV
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Arterial line planed for continuous AP monitoring during the surgical procedure
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Central venous line planed for CVP monitoring during the surgical procedure
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Preoperative decision that postoperative care will be undertaken in the ICU because of co-morbidities or/and the surgical procedure
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Thoracic epidural anesthesia

2. Exclusion Criteria
Candidates for this study must have ALL of the following checked "No" to be eligible for enrollment.

NO	YES	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Age < 18 years
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cardiac arrhythmia
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Body mass index > 40
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Surgery with an open thorax
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Neurosurgery
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hepatic surgery
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Emergency surgery
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	No Informed Consent

Post Operative Exclusion Criteria

NO	YES	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Post-operative bleeding requiring urgent re-intervention
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	No admission in the ICU

3. Date and Time of Informed Consent

____/____/____
 MMM DD YYYY
 :
 24 Hour Clock

4. Date & Time Study begins

____/____/____
 MMM DD YYYY
 :
 24 Hour Clock

White and Yellow: Return to Edwards Lifesciences, Clinical Affairs Pink: Retain for your Records
 PROPRIETARY DATA: This document and information contained herein may not be reproduced, used, or disclosed without written permission of Edwards Lifesciences.

FOR EDWARDS USE ONLY	Clinical Review		Data Management	
	First Review:	Second Review: (optional)	First Data Entry:	Second Data Entry:
	By: _____	By: _____	By: _____	By: _____
	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____

REV B, JULY 2008

DRAFT

Abbildung 8: Studienprotokoll Formblatt 1/1 Ein- und Ausschlußkriterien; Patientendaten



Edwards Lifesciences LLC
One Edwards Way
Irvine, CA 92614-5686

FORM 1
STUDY INITIATION / CLINICAL BASELINE

Page 2 of 2

Subject Study ID 2 · 0 · 0 · 8 · 0 · 3 · _ _ _ _

Site ID _ _ _ _

5. Physical Assessment (prior to study start):

Height: _ _ _ _ cm
Weight: _ _ _ _ kg
BP _ _ _ / _ _ _ mmHg
HR _ _ _ _ bpm

6. Study Group: ☐ Intervention ☐ Control

7. Type of Surgery Scheduled

- ☐ Abdominal
☐ Urology
☐ Vascular
☐ Orthopedics
☐ Other (specify): _ _ _ _ _

8. ASA Class

- ☐ **ASA 1** – Normal healthy patient
- ☐ **ASA 2** – patient with mild systemic disease with no functional limitations
- ☐ **ASA 3** – Patient with moderate systemic disease with functional limitations
- ☐ **ASA 4** – Patient with severe systemic disease that is a constant threat to life
- ☐ **ASA 5** – Moribund patient who is not expected to survive another 24 hours with or without surgery

9. Date of Birth:

_ _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _
MMM DD YYYY

10. Gender: ☐ Male ☐ Female

11. Chronic Disease(s):

- ☐ Renal failure requiring dialysis
☐ Renal failure not requiring dialysis
☐ Cirrhosis
☐ Chronic obstructive pulmonary disease
☐ Hypertension
☐ Peripheral vascular disease
☐ Coronary artery disease
☐ Other cardiopathy
Specify _ _ _ _ _
☐ Cerebrovascular disease
☐ Diabetes mellitus

12. Pre-operative Biological Tests

Serum Creatine ($\mu\text{mol/l}$) _ _ _ _ _
Hemoglobin (g/dl) _ _ _ _ _
Prothrombin time (%) _ _ _ _ _
Platelets ($/\mu\text{l}$) _ _ _ _ _

My signature indicates that the Case Report Forms and supporting records for the Subject Study ID listed above are accurate and complete, to the best of my knowledge:

Investigator's Signature _ _ _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _
mmm dd yyyy

White and Yellow: Return to Edwards Lifesciences, Clinical Affairs Pink: Retain for your Records
PROPRIETARY DATA: This document and information contained herein may not be reproduced, used, or disclosed without written permission of Edwards Lifesciences.

FOR EDWARDS USE ONLY	Clinical Review		Data Management	
	First Review:	Second Review: (optional)	First Data Entry:	Second Data Entry:
	By: _ _ _ _	By: _ _ _ _	By: _ _ _ _	By: _ _ _ _
	Date: _ _ / _ _ / _ _	Date: _ _ / _ _ / _ _	Date: _ _ / _ _ / _ _	Date: _ _ / _ _ / _ _

REV B, JULY 2008

DRAFT

Abbildung 9: Studienprotokoll Formblatt 1/2 Ein- und Ausschlusskriterien; Patientendaten

Subject Study ID **2 · 0 · 0 · 8 · 0 · 3 ·** Site ID

1. **Date of Surgery** ____/____/____
mm dd yyyy

2. **Time of Surgery** ____ : ____ (24 Hour Clock)

3. **Physiologic Status at Start of surgery**
(after intubation)

Heart Rate (bpm) _____

MAP (mmHg) _____

SpO₂ (%) _____

CVP (mmHg) _____

SV ml/beat _____

SVV (%) _____

SVI (ml/m²) _____

Hemoglobin (mmol/l) _____

4. **Fluid Balance During the Surgical Procedure**

Volume of crystalloid infused (ml) _____

Volume of colloid infused (ml) _____

Volume of red blood cells infused (ml) _____

Volume of fresh frozen plasma infused (ml) _____

Total volume infused (ml) _____

Blood Loss (ml) _____

Blood Loss Other _____

Diuresis (ml) _____

5. **Duration of Surgery** _____ (min)

!!! ATTENTION !!!
FOLLOW THE INTERVENTION PROTOCOL
IF PATIENT IS IN THE TREATMENT GROUP

6. **Physiologic Status at End of surgery**
(before ICU admission)

Heart Rate (bpm) _____

MAP (mmHg) _____

SpO₂ (%) _____

CVP (mmHg) _____

SV ml/beat _____

SVV (%) _____

SVI (ml/m²) _____

Hemoglobin (mmol/l) _____

7. **Respiratory Settings During Surgery**

Ventilator mode: _____

Respiratory rate (/min) _____

Tidal Volume (ml/kg) _____

PEEP (cmH₂O) _____

My signature indicates that to the best of my knowledge, all information entered on this form is correct. Date

Investigator's Signature

____/____/____
mm dd yyyy

White and Yellow: Return to Edwards Lifesciences, Clinical Affairs Pink: Retain for your Records

PROPRIETARY DATA: This document and information contained herein may not be reproduced, used, or disclosed without written permission of Edwards Lifesciences.

FOR EDWARDS USE ONLY	Clinical Review		Data Management	
	First Review:	Second Review: (optional)	First Data Entry:	Second Data Entry:
	By: _____ Date: ____/____/____	By: _____ Date: ____/____/____	By: _____ Date: ____/____/____	By: _____ Date: ____/____/____

REV B. JULY 2008

DRAFT

Abbildung 10: Studienprotokoll Formblatt 2 Hämodynamischer Status prä- und postoperativ; Flüssigkeitsbilanz; Beatmungparameter; Operationsdauer



Edwards Lifesciences LLC
One Edwards Way
Irvine, CA 92614-5686

FORM 3 HOSPITALIZATION / DISCHARGE DATA

Page 1 of 1

Subject Study ID 2 · 0 · 0 · 8 · 0 · 3 · _ _ _ _ _

Site ID _ _ _ _ _

1. Duration of ICU Stay _____ (hours)
2. Duration of Mechanical Ventilation _____ (hours)
3. Fit for Discharge Score: _____
(Complete Fit for Discharge Criteria below)

Modified Early Warning Score – Fit for Discharge Criteria

Criteria	3	2	1	0	1	2	3
Respiratory Rate (min -1)		≤ 8		9 - 14	15 - 20	21 - 29	> 29
Heart Rate (min -1)		≤ 40	45-50	51 - 100	101 - 110	111 - 129	> 129
Systolic BP (mmHg)	≤ 70	71-80	81-100	101- 199		≥ 200	
Urine output (ml/kg/h)	Nil	≤ 0.5					
Temperature (C)		≤ 35	35.1 - 36	36.1 - 38	38.1 - 38.5	≥ 38.6	
Neurological (AVPU)				Alert	Reacting to Voice	Reacting to pain	Unresponsive
Score	3	2	1	0	1	2	3

Note: Circle parameter for each criteria, add up the total score and enter total in Fit for Discharge Section (above)

4. At ICU Discharge:
Was patient spontaneous breathing with oxygen < 3 l/min and SpO₂ > 92%?
☐ Yes
☐ No

Was patient hemodynamic stable without vasoactive or inotropic support?
☐ Yes
☐ No

5. Hospital Discharge

_____/_____/_____
mm dd yyyy 24 Hour Clock

- ☐ Discharged Home
☐ Discharged Other Hospital, Department: _____
☐ Death (complete AE and Death forms)
☐ Other: _____

6. Duration of Hospital Stay _____ (days)

My signature indicates that the Case Report Forms and supporting records for the Subject Study ID _____ Date _____
listed above are accurate and complete, to the best of my knowledge:

Investigator's Signature _____ mm / dd / yyyy

White and Yellow: Return to Edwards Lifesciences, Clinical Affairs Pink: Retain for your Records

PROPRIETARY DATA: This document and information contained herein may not be reproduced, used, or disclosed without written permission of Edwards Lifesciences.

FOR EDWARDS USE ONLY	Clinical Review		Data Management	
	First Review:	Second Review: (optional)	First Data Entry:	Second Data Entry:
	By: _____	By: _____	By: _____	By: _____
	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____

REV B. JULY 2008

DRAFT

Abbildung 11: Studienprotokoll Formblatt 3 Intensivaufenthalt, Beatmungszeit, FFD- Score, KVD



Edwards Lifesciences

Edwards Lifesciences LLC
One Edwards Way
Irvine, CA 92614-5686

FORM 4
POST OPERATIVE COMPLICATIONS

GIFT STUDY
Study Number 2008-03

Page 1 of 2

Subject Study ID 2 · 0 · 0 · 8 · 0 · 3 · _____

Site ID _____

1. Please complete following complications for Day 1, 2 and 5 (if any):

1. Infection	Day 1		Day 2		Day 5		ICU Discharge		Hospital Discharge	
	YES	NO	YES	YES	NO	YES	NO	NO	YES	NO
Pneumonia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Urinary tract	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Central venous catheter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wound	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other (specify) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Respiratory	Day 1		Day 2		Day 5		ICU Discharge		Hospital Discharge	
	YES	NO	YES	YES	NO	YES	NO	NO	YES	NO
Pulmonary embolism	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pleural effusion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pneumothorax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Respiratory support > 24 h (exclusive of ALI)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acute lung injury	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other (specify) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Cardiovascular	Day 1		Day 2		Day 5		ICU Discharge		Hospital Discharge	
	YES	NO	YES	YES	NO	YES	NO	NO	YES	NO
Arrhythmia requiring pharmacologic treatment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypotension requiring pharmacologic treatment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acute pulmonary edema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acute myocardial infarction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiac arrest (exclusive of fatal outcome)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stroke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other (specify) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

White and Yellow: Return to Edwards Lifesciences, Clinical Affairs Pink: Retain for your Records

PROPRIETARY DATA. This document and information contained herein may not be reproduced, used, or disclosed without written permission of Edwards Lifesciences.

FOR EDWARDS USE ONLY	Clinical Review		Data Management	
	First Review:	Second Review: (optional)	First Data Entry:	Second Data Entry:
	By: _____ Date: ____/____/____	By: _____ Date: ____/____/____	By: _____ Date: ____/____/____	By: _____ Date: ____/____/____

REV B. JULY 2008

DRAFT

Abbildung 12: Studienprotokoll Formblatt 4/1 Postoperative Komplikationen



Edwards Lifesciences

Edwards Lifesciences LLC
One Edwards Way
Irvine, CA 92614-5686

GIFT STUDY
Study Number 2008-03

FORM 4
POST OPERATIVE COMPLICATIONS

Page 2 of 2

Subject Study ID 2 · 0 · 0 · 8 · 0 · 3 · _____

Site ID _____

4. Coagulopathy	Day 1		Day 2		Day 5		ICU Discharge		Hospital Discharge	
	YES	NO	YES	NO	YES	NO	YES	NO	YES	NO
Platelet count < 100,000% ⁶ or prothrombin time < 50% ⁷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other (specify) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Abdominal	Day 1		Day 2		Day 5		ICU Discharge		Hospital Discharge	
	YES	NO	YES	NO	YES	NO	YES	NO	YES	NO
Acute bowel obstruction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Upper gastrointestinal bleed	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anastomotic leak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other (specify) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Renal	Day 1		Day 2		Day 5		ICU Discharge		Hospital Discharge	
	YES	NO	YES	NO	YES	NO	YES	NO	YES	NO
Urine output < 500 ml/day or creat > 170 µmol/l ⁸ or dialysis for acute renal failure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

My signature indicates that the Case Report Forms and supporting records for the Subject Study ID _____ Date _____
listed above are accurate and complete, to the best of my knowledge:

Investigator's Signature mmm dd yyyy

White and Yellow: Return to Edwards Lifesciences, Clinical Affairs Pink: Retain for your Records

PROPRIETARY DATA: This document and information contained herein may not be reproduced, used, or disclosed without written permission of Edwards Lifesciences.

FOR EDWARDS USE ONLY	Clinical Review		Data Management	
	First Review:	Second Review: (optional)	First Data Entry:	Second Data Entry:
	By: _____	By: _____	By: _____	By: _____
Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	

REV B. JULY 2008

DRAFT

Abbildung 13: Studienprotokoll Formblatt 4/2 Postoperative Komplikationen



FORM 5 SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT (SOFA SCORE)

Subject Study ID 2 · 0 · 0 · 8 · 0 · 3 · _ _ _ _

Site ID _ _ _ _

1. Date and Time of Assessment (record daily until ICU discharge)

_ _ _ _ / _ _ / _ _ _ _ : _ _
mm dd yyyy 24 hr clock

2. Assessment Interval

- ☐ Admission to ICU
☐ During ICU treatment: Day _ _ _ _
☐ Discharge from ICU

3. Glasgow Coma Score Circle one per column and add the total score.

3.1. Eyes Open	3.2. Verbal	3.3. Motor	Total Score
1 Absent	1 Absent	1 Absent	
2 To Pain	2 Incomprehensible	2 Decerebrate (Extension) Rigidity	
3 To Speech	3 Inappropriate	3 Decorticate (Flexion) Rigidity	
4 Spontaneous	4 Converses / Disoriented	4 Withdraws (Flexion)	
	5 Converses / Oriented	5 Localizes Pain	
		6 Obeys	

4. SOFA Score: _ _ _ _ (Respiration + Coagulation + Cardiovascular + Central Nervous System + Liver + Renal)

Respiration			Coagulation		
PaO ₂ /FiO ₂	SOFA Score	Patient Score	Platelets x 10 ³ /mm ³	SOFA Score	Patient Score
< 400	1		< 150	1	
< 300	2		< 100	2	
< 200	3		< 50	3	
< 100	4		< 20	4	
Cardiovascular			Central Nervous System		
Vasopressor (gamma/kg/min)	SOFA Score	Patient Score	Glasgow (See #3)	SOFA Score	Patient Score
MAP < 70mmHg	1		13 – 14	1	
Dopa ≤ 5 or Dobutamine	2		10 – 12	2	
Dopa > 5 or Epi/Norepi ≤ 0.1	3		6 – 9	3	
Dopa >15 or Epi/Norepi < 0.1	4		< 6	4	
Liver			Renal		
Bilirubin Mg/dl	SOFA Score	Patient Score	Creatinine Mg/dl (urine output)	SOFA Score	Patient Score
1.2 – 1.9	1		1.2 – 1.9	1	
2.0 – 5.9	2		2.0 – 3.4	2	
6.0 – 11.9	3		3.5 – 4.9 (< 500 ml/d)	3	
> 12.0	4		> 5.0 (or < 200 ml/d)	4	

My signature indicates that to the best of my knowledge, all information entered on this form is correct.

Date

Investigator's Signature

_ _ _ _ / _ _ / _ _ _ _
mm dd yyyy

White and Yellow: Return to Edwards Lifesciences, Clinical Affairs Pink: Retain for your Records

PROPRIETARY DATA: This document and information contained herein may not be reproduced, used, or disclosed without written permission of Edwards Lifesciences.

FOR EDWARDS USE ONLY	Clinical Review		Data Management	
	First Review:	Second Review: (optional)	First Data Entry:	Second Data Entry:
	By: _____	By: _____	By: _____	By: _____
	Date: _ _ / _ _ / _ _	Date: _ _ / _ _ / _ _	Date: _ _ / _ _ / _ _	Date: _ _ / _ _ / _ _

Abbildung 14: Studienprotokoll Formblatt 5 SOFA- Score; GCS



FORM 6 THERAPEUTIC INTERVENTION SCORING SYSTEM (TISS)-28

Subject Study ID 2 · 0 · 0 · 8 · 0 · 3 · . . .

Site ID . . .

1. Date and Time of Assessment (record daily until ICU discharge)

mm / dd / yyyy 24 hr Clock

2. Assessment Interval

- ☐ Admission to ICU
☐ During ICU treatment: Day _____
☐ Discharge from ICU

3. TISS-28 Answer each question below. Each 'Yes' is assigned a point value. Add these points to get TISS.

Activity	Performed?		Points
BASIC ACTIVITIES			
Standard monitoring. Hourly vital signs, regular registration and calculation of fluid balance.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	5
Laboratory. Biochemical and microbiological investigations.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	1
Single medication, any route (IV, PO, IM, etc.).	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	2
Multiple intravenous medications (more than 1 drug, single shots, or continuously)	<input type="checkbox"/> Yes		3
Routine dressing changes. Care and prevention of decubitus and daily dressing change.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	1
Frequent dressing changes (at least one time per each nursing shift) and/or extensive wound care	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	1
Care of drains. All (except gastric tube).	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	3
CARDIOVASCULAR SUPPORT			
Single vasoactive medication. Any vasoactive drug.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	3
Multiple vasoactive medications. More than 1 vasoactive drug, disregard type and dose.	<input type="checkbox"/> Yes		4
Intravenous replacement of large fluid losses. Fluid replacement > 3 liters per square meter per day, disregard type of fluid administered.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	4
Peripheral arterial catheter.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	5
Left atrium monitoring. Pulmonary artery flotation catheter with or without cardiac output measurement.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	8
Central venous line.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	2
Cardiopulmonary resuscitation after arrest in the past 24 hours (single precordial percussion not included)	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	3
VENTILATORY SUPPORT			
Mechanical ventilation. Any form of mechanical or assisted ventilation with or without PEEP; with or without muscle relaxants; spontaneous breathing with PEEP).	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	5
Supplementary ventilatory support. Breathing spontaneously through endotracheal tube without PEEP; supplementary oxygen by any method	<input type="checkbox"/> Yes		2

White and Yellow: Return to Edwards Lifesciences, Clinical Affairs Pink: Retain for your Records

PROPRIETARY DATA: This document and information contained herein may not be reproduced, used, or disclosed without written permission of Edwards Lifesciences.

OR EDWARDS USE ONLY	Clinical Review		Data Management	
	First Review:	Second Review: (optional)	First Data Entry:	Second Data Entry:
	By: _____	By: _____	By: _____	By: _____
	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____

REV B. JULY 2008

Abbildung 15: Studienprotokoll Formblatt 6/1 TISS-28- Score



Edwards Lifesciences

Edwards Lifesciences LLC
One Edwards Way
Irvine, CA 92614-5686

FORM 6
THERAPEUTIC INTERVENTION SCORING SYSTEM
(TISS)-28

GIFT STUDY
Study Number 2008-03

Page 2 of 2

Subject Study ID 2 · 0 · 0 · 8 · 0 · 3 · _ · _ · _

Site ID _ · _ · _

except if mechanical ventilation parameters apply.			
Care of artificial airways. Endotracheal tube or tracheostoma.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	1
Treatment for improving lung function. Thorax physiotherapy, incentive spirometry, inhalation therapy, intratracheal suctioning.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	1
RENAL SUPPORT			
Hemofiltration techniques. Dialytic techniques.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	3
Quantitative urine output measurement.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	2
Active diuresis (e.g. furosemid > 0.5 mg/kg/day for overload).	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	3
NEUROLOGIC SUPPORT			
Measurement of intracranial pressure.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	4
METABOLIC SUPPORT			
Treatment of complicated metabolic acidosis/alkalosis.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	4
Intravenous hyperalimentation	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	3
Enteral feeding. Through gastric tube or other GI route (e.g. jejunostomy).	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	2
SPECIFIC INTERVENTIONS			
Single specific interventions in the ICU. Naso or orotracheal intubation, introduction of a pacemaker, cardioversion, endoscopies, emergency surgery in the past 24 hours, gastric lavage. Routine interventions without consequences to the clinical condition of the patient, such as radiographs, echography, EKG, dressings or introduction of venous or arterial catheters, are not included.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	3
Multiple specific interventions in the ICU. More than one, as described above.	<input type="checkbox"/> Yes		5
Specific interventions outside of ICU. Surgery or diagnostic procedures.	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	5

TISS-28
(Sum of all 'Yes' totals)

My signature indicates that the Case Report Forms and supporting records for the Subject Study ID _____ Date _____
listed above are accurate and complete, to the best of my knowledge:

Investigator's Signature mmm / dd / yyyy

White and Yellow: Return to Edwards Lifesciences, Clinical Affairs Pink: Retain for your Records

PROPRIETARY DATA: This document and information contained herein may not be reproduced, used, or disclosed without written permission of Edwards Lifesciences.

OR EDWARDS USE ONLY	Clinical Review		Data Management	
	First Review:	Second Review: (optional)	First Data Entry:	Second Data Entry:
	By: _____	By: _____	By: _____	By: _____
	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____

REV B. JULY 2008

Abbildung 16: Studienprotokoll Formblatt 6/2 TISS-28- Score



Edwards Lifesciences

Edwards Lifesciences LLC
One Edwards Way
Irvine, CA 92614-5686

GIFT STUDY
Study Number 2008-03

Page 1 of 1

FORM 7
ADVERSE EVENTS COLLECTED

Page 1 of 1

Patient Study ID #200803

Patient Initials (first, middle, Last)

Site #

Adverse Event Description*	Start Date	Stop Date**	SAE ^ψ	SAE Code ^Δ	Severity	Related to Study Device	Related to Surgical Procedure	Outcome	Event During or Post Surgery?
*For AE Codes, Refer to AE Code List in Site Study Binder.		**Check "□" if continuing at hospital discharge and leave Stop Date blank.		Circle all that apply. ^Δ For SAE Codes, refer to bottom of page.	Circle # that applies. 1= None 2= Mild 3= Moderate 4= Severe	Circle # that applies. 1= None 2= Remote 3= Possible 4= Probable 5= Definite	Circle # that applies. 1= None 2= Remote 3= Possible 4= Probable 5= Definite	Circle # that applies. 1= Resolved 2= Resolved w/ Sequelae 3= Continuing 4= Death	
	____/____/____ mm dd yy	____/____/____ mm dd yy	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	1 2 3 4 5	1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4	<input type="checkbox"/> During surgery <input type="checkbox"/> Post surgery
	____/____/____ mm dd yy	____/____/____ mm dd yy	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	1 2 3 4 5	1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4	<input type="checkbox"/> During surgery <input type="checkbox"/> Post surgery
	____/____/____ mm dd yy	____/____/____ mm dd yy	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	1 2 3 4 5	1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4	<input type="checkbox"/> During surgery <input type="checkbox"/> Post surgery
	____/____/____ mm dd yy	____/____/____ mm dd yy	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	1 2 3 4 5	1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4	<input type="checkbox"/> During surgery <input type="checkbox"/> Post surgery
	____/____/____ mm dd yy	____/____/____ mm dd yy	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	1 2 3 4 5	1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4	<input type="checkbox"/> During surgery <input type="checkbox"/> Post surgery
	____/____/____ mm dd yy	____/____/____ mm dd yy	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	1 2 3 4 5	1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4	<input type="checkbox"/> During surgery <input type="checkbox"/> Post surgery

Δ SAE Code Definitions: 1 = Results in death (Complete Form 9). 2 = Results in life threatening illness or injury. 3 = Requires hospitalization – initial or prolonged. 4 = Results in persistent or significant disability or incapacity. 5 = Results in a congenital anomaly or birth defect. **Comments:** _____

ψ If Adverse Event is Serious, complete form and fax to 949-250-3486 Attn: "Clinical Representative" within 24 hours of event knowledge

Investigator's Signature: _____

Date: ____/____/____
mm dd yyyy

White and Yellow: Return to Edwards Lifesciences, Clinical Affairs		Pink: Retain for your Records	
PROPRIETARY DATA: This document and information contained herein may not be reproduced, used, or disclosed without written permission of Edwards Lifesciences.			
Clinical Review		Data Management	
FOR EDWARDS USE ONLY			Sub Event#
By	First Review	Second Review (optional)	First Data Entry
By	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____
By			Second Data Entry
By			Date: ____/____/____

REV B JULY 2008

DRAFT

Abbildung 17: Studienprotokoll Formblatt 7 Unerwünschte Ereignisse



Edwards Lifesciences LLC
One Edwards Way
Irvine, CA 92614-5686

FORM 8
INTERVENTION GROUP - OR THERAPEUTIC PROTOCOL DATA COLLECTION

Page 1 of 1

Patient Study ID #200803

Patient Initials (first, middle, Last)

Site #

Date of Evaluation: ____/____/____
mm dd yyyy

Note: Please follow the Therapeutic Protocol for the Intervention group.

Interval (every 30 min)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Time (24-hour)												
SV (ml/beat)												
SVV (%)												
SVV > 10%?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Was 200 ml colloid bolus given in response to SVV > 10%?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
SV decrease > 10%?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Was 200 ml colloid bolus given in response to SV decrease > 10%?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

Interval (every 30 min)	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Time (24-hour)												
SV (ml/beat)												
SVV (%)												
SVV > 10%?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Was 200 ml colloid bolus given in response to SVV > 10%?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
SV decrease > 10%?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Was 200 ml colloid bolus given in response to SV decrease > 10%?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

White and Yellow: Return to Edwards Lifesciences, Clinical Affairs Pink: Retain for your Records

PROPRIETARY DATA: This document and information contained herein may not be reproduced, used, or disclosed without written permission of Edwards Lifesciences.

FOR EDWARDS USE ONLY	Clinical Review		Data Management		Sub Event#
	First Review	Second Review (optional)	First Data Entry	Second Data Entry	
By	Date: ____/____/____	By Date: ____/____/____	By Date: ____/____/____	By Date: ____/____/____	

REV B JULY 2008

DRAFT

Abbildung 18: Studienprotokoll Formblatt 8 Therapieprotokoll der Interventionsgruppe



Edwards Lifesciences LLC
One Edwards Way
Irvine, CA 92614-5686

FORM 9
REPORT OF DEATH

Page 1 of 1

Subject Study ID 2 · 0 · 0 · 8 · 0 · 3 ·

Site ID

FAX a copy of this Form to +1 949 250 3486 Attn: 'Edwards Clinical Representative' within 24 Hours of knowledge of a Death. Please Provide Written Summary of Death, Resuscitation Records, and/or Death Certificate.

1. Date of Death: ____/____/____
MMM DD YYYY

2. Cause of Death: (check one)

- ☐ Coronary
☐ Hemorrhagic Stroke
☐ Occlusive Stroke
☐ Sepsis/Infection
☐ Hemorrhage / Retroperitoneal Bleed
☐ Unknown
☐ Other (Specify): _____

- | | Yes | No |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 3. Was an Autopsy Performed? (If yes, attach autopsy report) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Was the death related to the study device? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

For any subject death, please complete the Adverse Event Form.

My signature indicates that to the best of my knowledge, all information entered on this form is correct. Date

Investigator's Signature mmm dd yyyy

White and Yellow: Return to Edwards Lifesciences, Clinical Affairs Pink: Retain for your Records
PROPRIETARY DATA: This document and information contained herein may not be reproduced, used, or disclosed without written permission of Edwards Lifesciences.

FOR EDWARDS USE ONLY	Clinical Review		Data Management	
	First Review:	Second Review: (optional)	First Data Entry:	Second Data Entry:
	By:	By:	By:	By:
	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____

REV B, JULY 2008

DRAFT

Abbildung 19: Studienprotokoll Formblatt 9 Dokumentation für verstorbene Patienten



Edwards Lifesciences

Edwards Lifesciences LLC
One Edwards Way
Irvine, CA 92614-5686

**FORM 10
STUDY EXIT**

GIFT STUDY
Study Number 2008-03

Page 1 of 1

Subject Study ID 2 · 0 · 0 · 8 · 0 · 3 · _____

Site ID _____

1. DATE OF STUDY EXIT: ____/____/____
(final contact) *MMM* *DD* *YYYY*

2. REASON SUBJECT EXITED THE STUDY: (check all that apply)

- ☐ Completed Study Procedures
- ☐ Discharged from the ICU
- ☐ Adverse Event
- ☐ Withdrew Consent
- ☐ Post Operative Bleeding requiring urgent re-intervention
- ☐ No Admission in the ICU
- ☐ Death (*Complete Adverse Event Form and Report of Death Form*)
- ☐ Other, specify _____

3. Patient is still alive 28 days after Study Start?

- ☐ YES
- ☐ No

My signature indicates that the Case Report Forms and supporting records for the Subject Study ID _____ Date _____
listed above are accurate and complete, to the best of my knowledge:

Investigator's Signature *mmm* *dd* *yyyy*

White and Yellow: Return to Edwards Lifesciences, Clinical Affairs Pink: Retain for your Records			
PROPRIETARY DATA: This document and information contained herein may not be reproduced, used, or disclosed without written permission of Edwards Lifesciences.			
FOR EDWARDS USE ONLY	Clinical Review		Data Management
	First Review:	Second Review: (optional)	First Data Entry:
	By: _____	By: _____	By: _____
	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____	Date: ____/____/____

REV B. JULY 2008

DRAFT

Abbildung 20: Studienprotokoll Formblatt 10 Studienaustritt

Literaturverzeichnis

1. Perel, A., *The value of functional hemodynamic parameters in hemodynamic monitoring of ventilated patients*. Anaesthesist, 2003. 52(11): p. 1003-4.
2. Wittkowski, U., et al., *[Haemodynamic monitoring in the perioperative phase. Available systems, practical application and clinical data]*. Anaesthesist, 2009. 58(8): p. 764-78, 780-6.
3. Giglio, M.T., et al., *Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Br J Anaesth, 2009. 103(5): p. 637-46.
4. Brienza, N., et al., *Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study*. Crit Care Med, 2009. 37(6): p. 2079-90.
5. Bundgaard-Nielsen, M., N.H. Secher, and H. Kehlet, *'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy--a critical assessment of the evidence*. Acta Anaesthesiol Scand, 2009. 53(7): p. 843-51.
6. Vink, H. and B.R. Duling, *Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes, and leukocytes within mammalian capillaries*. Circ Res, 1996. 79(3): p. 581-9.
7. Bruegger, D., et al., *Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. 289(5): p. H1993-9.
8. Pestel, G. and K. Fukui, *[Arterial pressure curve and fluid status]*. Anaesthesist, 2009. 58(4): p. 415-20.
9. Osman, D., et al., *Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge*. Crit Care Med, 2007. 35(1): p. 64-8.
10. Kumar, A., et al., *Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects*. Crit Care Med, 2004. 32(3): p. 691-9.
11. Marik, P.E., M. Baram, and B. Vahid, *Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares*. Chest, 2008. 134(1): p. 172-8.

12. Sander, M., et al., *Prediction of volume response under open-chest conditions during coronary artery bypass surgery*. Crit Care, 2007. 11(6): p. R121.
13. Lichtwarck-Aschoff, M., R. Beale, and U.J. Pfeiffer, *Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload*. J Crit Care, 1996. 11(4): p. 180-8.
14. Marik, P.E., et al., *Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature*. Crit Care Med, 2009. 37(9): p. 2642-7.
15. Pinsky, M.R., *Functional hemodynamic monitoring*. Intensive Care Med, 2002. 28(4): p. 386-8.
16. Biais, M., et al., *Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device*. Crit Care, 2009. 13(6): p. R195.
17. Reuter, D.A., A.E. Goetz, and K. Peter, *[Assessment of volume responsiveness in mechanically ventilated patients]*. Anaesthesist, 2003. 52(11): p. 1005-7, 1010-3.
18. Renner, J., J. Scholz, and B. Bein, *Best Pract Monitoring fluid therapy*. Res Clin Anaesthesiol, 2009. 23(2): p. 159-71.
19. Schulte am Esch, J.K., Eberhard; Bause, Hanswerner *Anästhesie und Intensivmedizin*. Vol. 3. Auflage. 2006, Stuttgart: Thieme.
20. Holte, K., et al., *Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study*. Br J Anaesth, 2007. 99(4): p. 500-8.
21. Brandstrup, B., et al., *Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial*. Ann Surg, 2003. 238(5): p. 641-8.
22. Holte, K., et al., *Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study*. Ann Surg, 2004. 240(5): p. 892-9.
23. Maharaj, C.H., et al., *Preoperative intravenous fluid therapy decreases postoperative nausea and pain in high risk patients*. Anesth Analg, 2005. 100(3): p. 675-82, table of contents.
24. Nisanevich, V., et al., *Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery*. Anesthesiology, 2005. 103(1): p. 25-32.

25. Roche, A.M. and T.E. Miller, *Goal-directed or goal-misdirected - how should we interpret the literature?* Crit Care, 2010. 14(2): p. 129.
26. Grocott, M.P., M.G. Mythen, and T.J. Gan, *Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults.* Anesth Analg, 2005. 100(4): p. 1093-106.
27. McKendry, M., et al., *Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery.* BMJ, 2004. 329(7460): p. 258.
28. Gan, T.J., et al., *Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery.* Anesthesiology, 2002. 97(4): p. 820-6.
29. Moonesinghe, S.R., M.G. Mythen, and M.P. Grocott, *High-risk surgery: epidemiology and outcomes.* Anesth Analg, 2011. 112(4): p. 891-901.
30. Gurgel, S.T. and P. do Nascimento, Jr., *Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials.* Anesth Analg, 2011. 112(6): p. 1384-91.
31. Kern, J.W. and W.C. Shoemaker, *Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients.* Crit Care Med, 2002. 30(8): p. 1686-92.
32. Challand, C., et al., *Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery.* Br J Anaesth, 2012. 108(1): p. 53-62.
33. Hamilton, M.A., M. Cecconi, and A. Rhodes, *A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients.* Anesth Analg, 2011. 112(6): p. 1392-402.
34. Dalfino, L., et al., *Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis.* Crit Care, 2011. 15(3): p. R154.
35. Bundgaard-Nielsen, M., et al., *Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy.* Acta Anaesthesiol Scand, 2007. 51(3): p. 331-40.
36. Boulain, T., et al., *Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients.* Chest, 2002. 121(4): p. 1245-52.
37. Langewouters, G.J., K.H. Wesseling, and W.J. Goedhard, *The pressure dependent dynamic elasticity of 35 thoracic and 16 abdominal human aortas in vitro described by a five component model.* J Biomech, 1985. 18(8): p. 613-20.

38. Hamzaoui, O., et al., *Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period*. Crit Care Med, 2008. 36(2): p. 434-40.
39. Hofer, C.K., et al., *Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system*. Crit Care, 2008. 12(3): p. R82.
40. Biais, M., et al., *A comparison of stroke volume variation measured by Vigileo/FloTrac system and aortic Doppler echocardiography*. Anesth Analg, 2009. 109(2): p. 466-9.
41. Gruenewald, M., O. Broch, and B. Bein, *[Fluid management: goal-directed therapy]*. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2012. 47(7-8): p. 490-8.
42. Kastrup, M., et al., *Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey*. Acta Anaesthesiol Scand, 2007. 51(3): p. 347-58.
43. Carl, M., et al., *S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system*. Ger Med Sci, 2010. 8: p. Doc12.
44. Mythen, M.G. and A.R. Webb, *Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery*. Arch Surg, 1995. 130(4): p. 423-9.
45. Sinclair, S., S. James, and M. Singer, *Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial*. BMJ, 1997. 315(7113): p. 909-12.
46. Wakeling, H.G., et al., *Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery*. Br J Anaesth, 2005. 95(5): p. 634-42.
47. Noblett, S.E., et al., *Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection*. Br J Surg, 2006. 93(9): p. 1069-76.
48. Rahbari, N.N., et al., *Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery*. Br J Surg, 2009. 96(4): p. 331-41.
49. Corcoran, T., et al., *Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis*. Anesth Analg, 2012. 114(3): p. 640-51.

50. Takala, J., *Highs and lows in high-risk surgery: the controversy of goal-directed haemodynamic management*. Crit Care, 2005. 9(6): p. 642-4.
51. Pearse, R.M., et al., *Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom*. Crit Care, 2006. 10(3): p. R81.
52. Rhodes, A., et al., *Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study*. Intensive Care Med, 2010. 36(8): p. 1327-32.
53. Takala, J., et al., *Early non-invasive cardiac output monitoring in hemodynamically unstable intensive care patients: a multi-center randomized controlled trial*. Crit Care, 2011. 15(3): p. R148.
54. Donati, A., et al., *Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients*. Chest, 2007. 132(6): p. 1817-24.
55. Vincent, J.L., et al., *Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study*. Crit Care Med, 2006. 34(2): p. 344-53.
56. Payen, D., et al., *A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure*. Crit Care, 2008. 12(3): p. R74.
57. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2001. 345(19): p. 1368-77.
58. Ferreira, F.L., et al., *Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients*. JAMA, 2001. 286(14): p. 1754-8.
59. Finks, J.F., N.H. Osborne, and J.D. Birkmeyer, *Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery*. N Engl J Med, 2011. 364(22): p. 2128-37.
60. Lefrant, J.Y., et al., *Training is required to improve the reliability of esophageal Doppler to measure cardiac output in critically ill patients*. Intensive Care Med, 1998. 24(4): p. 347-52.
61. Della Rocca, G., et al., *Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique*. Br J Anaesth, 2002. 88(3): p. 350-6.
62. Felbinger, T.W., et al., *Cardiac index measurements during rapid preload changes: a comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis*. J Clin Anesth, 2005. 17(4): p. 241-8.
63. Mielck, F., et al., *Comparison of continuous cardiac output measurements in patients after cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2003. 17(2): p. 211-6.

Abkürzungsverzeichnis

ANP	atrial natriuretisches Peptid
AP	arterielle Druckkurve
ASA-Status	American-Society of Anesthesiologists Status
BMI	Body-Mass-Index
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
DM	Diabetes Mellitus
DO ₂	arterielles Sauerstoffangebot
ERO ₂	Sauerstoffextraktionsrate
FFD	Fit for Discharge
GCS	Glasgow Coma Scale
GDT	Goal Directed Therapy
Hb	Hämoglobinwert
Hz	Frequenz in Hertz (= Schwingungen pro Sekunde)
HZV	Herz-Zeit-Volumen
IMC	Intermediate Care Station
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
KHK	koronare Herzkrankheit
KVD	Krankenhausverweildauer
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
NICE	National Institute for Health and clinical Excellence
PAOD	pulmonalarterieller Verschlussdruck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDA	peridurale Anästhesie
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PF	Pulsfrequenz
PiCCO System	Pulse Contour Cardiac Output
PP	Pulsdruck
PPV	Pulsdruckvariation
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RR	respiratory Rate (= Atemfrequenz)
SD	Standardabweichung

SOFA- Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
SpO ₂	Sauerstoffpartialdruck
SV	Schlagvolumen
SVV	Schlagvolumenvariation
TISS-28 Score	Therapeutic Intervention Scoring System
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VO ₂	Sauerstoffverbrauch
ZVD	zentraler Venendruck

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Frank-Starling-Mechanismus und intravasales Volumen[8].....	8
Abbildung 2: Herz-Lungen-Interaktion unter mechanischer Beatmung.....	10
Abbildung 3: Die linksventrikuläre Schlagvolumenvariation unter mechanischer Beatmung [17]	11
Abbildung 4: Optimierter Flüssigkeitsalgorithmus der Interventionsgruppe	21
Abbildung 5: Der Vigileo™-Monitor sowie der FloTrac™-Sensor der FA. Edwards Lifesciences	24
Abbildung 6: Intraoperative Flüssigkeitsgabe	39
Abbildung 7: Prozentualer Anteil von Patienten mit Komplikationen.....	62
Abbildung 8: Studienprotokoll Formblatt 1/1 Ein- und Ausschlußkriterien; Patientendaten .	77
Abbildung 9: Studienprotokoll Formblatt 1/2 Ein- und Ausschlußkriterien; Patientendaten .	78
Abbildung 10: Studienprotokoll Formblatt 2 Hämodynamischer Status prä- und postoperativ; Flüssigkeitsbilanz; Beatmungsparameter; Operationsdauer	79
Abbildung 11: Studienprotokoll Formblatt 3 Intensivaufenthalt, Beatmungszeit, FFD- Score, KVD	80
Abbildung 12: Studienprotokoll Formblatt 4/1 Postoperative Komplikationen.....	81
Abbildung 13: Studienprotokoll Formblatt 4/2 Postoperative Komplikationen.....	82
Abbildung 14: Studienprotokoll Formblatt 5 SOFA- Score; GCS	83
Abbildung 15: Studienprotokoll Formblatt 6/1 TISS28- Score.....	84
Abbildung 16: Studienprotokoll Formblatt 6/2 TISS28- Score.....	85
Abbildung 17: Studienprotokoll Formblatt 7 Unerwünschte Ereignisse	86
Abbildung 18: Studienprotokoll Formblatt 8 Therapieprotokoll der Interventionsgruppe.....	87

Abbildung 19: Studienprotokoll Formblatt 9 Dokumentation für verstorbene Patienten	88
Abbildung 20: Studienprotokoll Formblatt 10 Studienaustritt	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlecht	27
Tabelle 2: Kalkulation des Alters anhand des Geburtstages und dem Tag des Studienbeginns	28
Tabelle 3: ASA- Klassifikation	28
Tabelle 4: Begleiterkrankungen der Patienten nach zugehöriger Gruppe dargestellt	29
Tabelle 5: Chirurgischer Eingriff	30
Tabelle 6: Klinische Untersuchungsparameter	31
Tabelle 7: Präoperative Laborwerte.....	32
Tabelle 8: Hämodynamischer Status vor Beginn der Operation (nach der Intubation, vor dem Hautschnitt).....	33
Tabelle 9: Hämodynamischer Status am Ende der Operation (nach der Hautnaht, jedoch vor der Aufnahme auf der Intensivstation)	35
Tabelle 10: Volumensubstitution ab der Einschleuszeit bis zum Hautschnitt	36
Tabelle 11: Volumensubstitution während der Operation	38
Tabelle 12: Flüssigkeitsbilanz gesamt	40
Tabelle 13: Flüssigkeitsbilanz während der Operation	41
Tabelle 14: Operationsdauer (vom Hautschnitt bis zur Hautnaht).....	42
Tabelle 15: Beatmungsparameter: Ist der Patient volumenkontrolliert ventiliert? Zu Beginn der Operation	42
Tabelle 16: Beatmungsparameter: Ist der Patient volumenkontrolliert ventiliert? Am Ende der Operation	42
Tabelle 17: Beatmungsparameter zu Beginn der Operation	43
Tabelle 18: Beatmungsparameter am Ende der Operation	44
Tabelle 19: Vasoaktiver und inotroper Support. Dosierung zu Beginn der Operation.....	45
Tabelle 20: Vasoaktiver und inotroper Support. Dosierung am Ende der Operation	46
Tabelle 21: Schlagvolumen und Schlagvolumenvariation in der Kontrollgruppe.....	47
Tabelle 22: Schlagvolumen und Schlagvolumenvariation in der Interventionsgruppe	47

Tabelle 23: Operation: Postoperative Blutung die einer dringenden, erneuten Intervention bedarf	48
Tabelle 24: Operation: keine Aufnahme auf der Intensivstation	48
Tabelle 25: Entlassung von der Intensivstation	49
Tabelle 26: Aufnahme und Entlassung von Intermediate Care	50
Tabelle 27: Aufnahme auf und Entlassung von der Normalstation	51
Tabelle 28: Postoperative Krankenhausverweildauer	52
Tabelle 29: Postoperative Krankenhausverweildauer mit einem cut-off nach 28 Tagen Entlassungsstatus	53
Tabelle 30: Entlassung aus dem Krankenhaus	53
Tabelle 31: Dauer des Aufenthalts bis zum Erreichen des „Fit-for-Discharge Score“	54
Tabelle 32: Maximaler SOFA Score	55
Tabelle 33: Durchschnittlicher SOFA Score	55
Tabelle 34: TISS-28 Score	56
Tabelle 35: Komplikation bei der gesamten Studiengruppe, aufgeschlüsselt nach der Arten	58
Tabelle 36: Komplikationen aufgeschlüsselt nach Arten, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv (außer Patienten die keine Komplikation erlitten)	60
Tabelle 37: Primärer Endpunkt: prozentualer Anteil der Patienten, die zumindest eine Komplikation aufwiesen	62
Tabelle 38: Anzahl der Komplikationen (gesamte Studiengruppe)	63
Tabelle 39: Anzahl der Komplikationen für die gesamte Studiengruppe, die mindestens eine Komplikation aufwies	63
Tabelle 40: Gründe für das Versterben	64
Tabelle 41: Gründe für den Studienaustritt der Patienten	65
Tabelle 42: Überlebende Patienten, 28 Tag nach Studienbeginn	65

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Christoph Wiesenack bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Besonderen Dank möchte ich aussprechen für die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevolle Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Bei meinen Eltern und Geschwistern möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.